

TRABAJO FIN DE MÁSTER

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN GESTANTES RESIDENTES EN ARAGÓN Y SUS
CONSECUENCIAS MATERNO-FETALES: ANÁLISIS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ITS MATERNAL-FETAL CONSEQUENCES IN
PREGNANT WOMEN IN ARAGON (SPAIN): ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE.

Autor: Julia Campos Fernández

Tutor Académico: Gloria Bueno Lozano

Centro: Universidad de Zaragoza

Julio 2016

Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

*A María Antonia Sancho, Gloria Bueno y Ana Lidia Medrano, por sus orientaciones,
disponibilidad y ayuda desinteresada.*

A mi familia, por su confianza y apoyo incondicional.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo subclínico (HTS) en la gestación se ha relacionado con efectos adversos materno-fetales (aborto, parto pretérmino, diabetes gestacional, etc.).

Objetivo: Describir las características de gestantes del Sector III Sanitario de Aragón remitidas desde Obstetricia a Endocrinología por TSH > 2,5 µU/ml en primer trimestre, analizando la influencia del HTS en los resultados materno-fetales.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. Variables recogidas de filiación, clínicas y analíticas. Análisis estadístico univariante y bivalente (SPSS Statistics v. 20®), significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: 121 gestantes con FUR entre abril de 2013 y febrero de 2015. Antecedentes de tiroidopatía: 34,8% familiares, 21,5% personales (5,8% levotiroxina previa). TSH media inicial de 4,52 µU/ml en primer trimestre (56,2% TSH < 4 µU/ml). Diabetes gestacional en 17,5% (37,04% sobrepeso-obesidad). Ecografía del 3T y datos periparto dentro de la normalidad. 29% autoinmunidad tiroidea positiva: no asociación con complicaciones ni mejoría con levotiroxina. Hipotiroidismo clínico 2,5%: antecedente de tiroiditis de Hashimoto (2/3 casos), tendencia a parto pretérmino y bajo peso al nacimiento.

Inicio de tratamiento con levotiroxina en 72,8% de pacientes (mediana de dosis final de 37,5 mcg/día, objetivo ATA a edad gestacional de 20 semanas). No diferencias por subgrupos de TSH en enfermedades intercurrentes, ni complicaciones materno-fetales en función del tratamiento.

Conclusiones: El carácter asintomático del HTS y las complicaciones asociadas al clínico justifican el cribado universal. En pacientes con HTS o autoinmunidad positiva no se han observado complicaciones materno-fetales significativas ni mejoría con levotiroxina. Más estudios prospectivos y controlados son necesarios por las implicaciones económicas y sanitarias del sobretratamiento.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo clínico, gestación, autoinmunidad tiroidea, levotiroxina, complicaciones materno-fetales.

ABSTRACT

Introduction: Subclinical hypothyroidism (HTS) in pregnancy has been linked to maternal and fetal adverse effects (abortion, preterm birth, gestational diabetes, etc.).

Objective: To describe the characteristics of pregnant women from Health Sector III in Aragon sent from Obstetrics to Endocrinology due to TSH > 2.5 µU/ml in the first trimester, analyzing the influence of HTS in maternal and fetal outcomes.

Material and Methods: Observational, retrospective, descriptive and analytical study. Collected variables: filiation, clinical and analytical variables. Univariate and bivariate statistical analysis (SPSS v. 20 ®), significant p values <0.05.

Results: 121 pregnant women with FUR between April 2013 and February 2015. Thyroid disease: family history 34.8%, patient history 21.5% (5.8% prior levothyroxine). Initial TSH average: 4.52 µU/ml in first trimester (56.2% TSH < 4 µU/ml). Gestational diabetes: 17.5% (37.04% with overweight-obesity). Peripartum and third trimester ultrasound data within normal limits. 29% positive thyroid autoimmunity: no association with complications or improvement with levothyroxine. 2.5% clinical hypothyroidism: history of Hashimoto's thyroiditis (2/3 cases), tendency to preterm delivery and low birth weight.

Started treatment with levothyroxine in 72.8% of patients (median final dose of 37.5 mcg/day, American Thyroid Association target at 20 weeks gestational age. No differences between TSH subgroup and intercurrent diseases, maternal or fetal complications depending on the treatment.

Conclusions: The asymptomatic nature of HTS and complications associated with clinical hypothyroidism justify universal screening. In patients with HTS or positive autoimmunity there were no significant maternal and fetal complications or improvement with levothyroxine. More prospective and controlled studies are needed for economic and health implications of overtreatment.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, pregnancy, thyroid autoimmunity, levothyroxine, maternal and fetal complications.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	01
1.1. Introducción.....	01
1.2. Prevalencia.....	02
1.3. Fisiología de las hormonas tiroideas durante la gestación.....	02
1.4. Diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.....	04
1.5. Importancia de valores de referencia propios.....	05
1.6. Impacto del hipotiroidismo en la gestación.....	07
1.7. Yodo.....	08
1.8. Cribado de disfunción tiroidea durante la gestación	09
1.9. Tratamiento.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. Objetivos principales.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
3. METODOLOGÍA.....	14
3.1. Diseño del estudio.....	14
3.2. Material y Métodos.....	14
3.3. Procedimiento del análisis de datos.....	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Características generales de la muestra.....	16
4.1.1. Características clínicas.....	17
4.1.2. Parámetros analíticos.....	22
4.2. Análisis por subgrupos de TSH en primer trimestre de gestación.....	24
4.3. Impacto del tratamiento con levotiroxina.....	29
4.4. Hipotiroidismo clínico.....	33
4.5. Influencia de la autoinmunidad tiroidea.....	37
4.5.1. Autoinmunidad tiroidea y complicaciones materno-fetales.....	38
4.5.2. Autoinmunidad tiroidea y tratamiento con levotiroxina.....	40
5. DISCUSIÓN.....	42
5.1. Características generales de la muestra.....	42
5.1.1. Características clínicas.....	43
5.1.2. Parámetros analíticos.....	45
5.2. Análisis por subgrupos de TSH en primer trimestre de gestación.....	45
5.3. Influencia de la autoinmunidad tiroidea.....	46
5.4. Impacto del tratamiento con levotiroxina.....	47
5.5. Hipotiroidismo clínico.....	48
5.6. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	50
6. CONCLUSIONES.....	51
7. BIBLIOGRAFÍA.....	52
8. ANEXOS.....	57

LISTA DE FIGURAS

➤ Figura 1. Relación entre el embarazo, la hiperestimulación ovárica y la función tiroidea.....	02
➤ Figura 2. Evolución de parámetros de función tiroidea durante la gestación.....	03
➤ Figura 3. Presencia de mujeres extranjeras en edad fértil en Aragón.....	06
➤ Figura 4. Mujeres extranjeras según zona de nacionalidad en Aragón.....	06
➤ Figura 5. Lugares de residencia de las gestantes expresados en %.....	16
➤ Figura 6. Clasificación del IMC habitual expresado en %.....	17
➤ Figura 7. Percentil estándar en ecografía de 3T.....	19
➤ Figura 8. Peso al nacimiento (g.).....	19
➤ Figura 9. Dosis de tratamiento con LT4 inicial diario.....	21
➤ Figura 10. Dosis LT4 inicial/peso (1ª visita).....	22
➤ Figura 11. Autoinmunidad tiroidea (ATAS, Anti-TPO, Anti-TG).....	23
➤ Figura 12. Clasificación de niveles de TSH iniciales en 5 grupos.....	24
➤ Figura 13. Clasificación TSH inicial (< 8 o ≥ 8) y antecedentes personales de aborto...25	
➤ Figura 14. Clasificación niveles de TSH iniciales y antecedentes personales de tiroidopatía...26	
➤ Figura 15. Cita postparto y tratamiento con LT4.....	31
➤ Figura 16. Nivel inicial de TSH y tratamiento con LT4.....	32
➤ Figura 17. Correlación entre nivel inicial de TSH y tratamiento con LT4.....	33
➤ Figura 18. Hipotiroidismo clínico y antecedentes personales de tiroidopatía.....	37
➤ Figura 19. Correlación: niveles de TSH en 1ª determinación y Anti-TPO +.....	38
➤ Figura 20. Correlación entre Anti-TG y amenaza de parto pretérmino.....	39
➤ Figura 21. Correlación entre Anti-TG y Apgar ≥ 7 (1 min).....	39
➤ Figura 22. Correlación: autoinmunidad tiroidea en 1ª determinación y LT4.....	40
➤ Figura 23. Análisis entre complicaciones materno-fetales, Anti-TPO y LT4.....	41

LISTA DE TABLAS

➤ Tabla 1. Valores de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos de acuerdo al 1T.....	05
➤ Tabla 2. Principales indicadores demográficos de la población femenina en Aragón.....	06
➤ Tabla 3. Antecedentes maternos familiares y personales.....	17
➤ Tabla 4. Gestación actual: exploración tiroidea y enfermedades intercurrentes.	18
➤ Tabla 5. Ecografía obstétrica del tercer trimestre de gestación.....	19
➤ Tabla 6. Variables principales relacionadas con el parto.....	20
➤ Tabla 7. Tratamiento con levotiroxina (LT4).....	21
➤ Tabla 8. Determinaciones analíticas al inicio y final de la gestación.....	23
➤ Tabla 9. Antecedentes personales de tiroidopatía y TSH inicial.....	26
➤ Tabla 10. Características maternas por subgrupos de TSH.....	27
➤ Tabla 11. Características analíticas por subgrupos de TSH.....	28
➤ Tabla 12. Características relativas al tratamiento con LT4 por subgrupos de TSH.....	28
➤ Tabla 13. Características postparto por subgrupos de TSH.....	29
➤ Tabla 14. Características analíticas y tratamiento con LT4.....	30
➤ Tabla 15. Características del parto y tratamiento con LT4.....	30
➤ Tabla 16. Cita postparto y tratamiento con LT4.....	31
➤ Tabla 17. Niveles de TSH en relación a las distintas EG.....	32
➤ Tabla 18 .Características descriptivas de los casos de hipotiroidismo clínico.....	34
➤ Tabla 19. Determinaciones analíticas durante la gestación. Hipotiroidismo clínico.....	35
➤ Tabla 20 y Tabla 21. Características hipotiroidismo clínico.	36
➤ Tabla 22. Autoinmunidad tiroidea y complicaciones materno-fetales.....	39
➤ Tabla 23. Comparación entre Anti-TG y complicaciones materno-fetales en función LT4.....	41

ABREVIATURAS

- HTS: Hipotiroidismo subclínico
- HTC: Hipotiroidismo clínico
- TSH: Tirotropina
- T4L: Tiroxina libre
- T3L: Triyodotironina libre
- B-HCG: Gonadotropina coriónica humana
- 1T: 1er Trimestre de gestación
- ATA: American Thyroid Association
- V.R.: Valores de referencia
- ATAS: Anticuerpos anti-tiroideos
- Anti-TPO: Anticuerpos anti-mieloperoxidasa
- Anti-TG: Anticuerpos anti-tiroglobulina
- LT4: Levotiroxina
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- EUY: Excreción Urinaria de Yodo
- E.G.: Edad gestacional
- C.I.R.: Retraso del Crecimiento Intrauterino
- E.G.: Edad gestacional
- PP: Posparto
- TTO: Tratamiento
- APP: Amenaza de Parto Pretérmino
- RN: Recién Nacido
- AFP: Alfa fetoproteína
- DG: Diabetes gestacional
- SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico
- FUR: Fecha de Última Regla.
- TGB: Proteína transportadora hormonas tiroideas
- SEEN: Sociedad Española Endocrinología y Nutrición
- SEGO: Sociedad Española Ginecología y Obstetricia
- HT: Hipotiroidismo

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1.1. Introducción

La prevalencia estimada de hipotiroidismo subclínico (HTS) en la gestación es del 2-3%. Múltiples estudios lo han relacionado con efectos adversos: aborto, parto pretérmino, diabetes gestacional, hipertensión arterial, abrupcio placentae, rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, baja puntuación Apgar, muerte neonatal y déficits neurocognitivos en la descendencia (1–4). Sin embargo, otros no demuestran dichas complicaciones (5).

El diagnóstico de HTS se basa en el aumento de TSH por encima del límite superior de los valores de referencia, con niveles séricos normales de T4L (6). Pero, existen cambios fisiológicos durante la gestación que afectan a los resultados de las pruebas de función tiroidea: aumento de las concentraciones de proteína transportadora de hormona tiroidea (TBG) y estimulación del receptor de tirotropina (TSH) por la gonadotropina coriónica (B-HCG) (7).

Por ese motivo, se recomienda utilizar valores de normalidad de hormonas tiroideas en gestantes que provengan de datos propios (siempre que se demuestre un estado de nutrición yódica adecuado). En España se han publicado diferentes puntos de corte de TSH en primer trimestre, un estudio en población aragonesa fijó el punto de corte de TSH en 2,63 $\mu\text{U/ml}$ (8). En ausencia de datos locales, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda considerar HTS a valores de TSH mayores de 2,5 $\mu\text{U/ml}$ en primer trimestre (6).

Son numerosas las incógnitas entorno al HTS durante la gestación. Desconocemos la conducta más adecuada en relación al cribado (selectivo o universal), los valores de referencia de hormonas tiroideas, la nutrición yódica de la población (determinada mediante yodurias) y el impacto de la terapia de remplazo con levotiroxina (LT4) en la prevención de complicaciones materno-fetales (7,9). Es por ello de interés, conocer si el aumento de gestantes diagnosticadas y tratadas de HTS supone alguna repercusión en los recién nacidos (10).

1.2. Prevalencia

Entre el 5-15% de las mujeres embarazadas experimentan algún tipo de disfunción tiroidea, lo que justifica el cribado mediante test de laboratorio (5,8). El hipotiroidismo clínico (HTC) ocurre en el 0,3-0,5 de los embarazos, el HTS en el 2-3% y la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva en el 5-15% de las mujeres en edad fértil (5).

La principal causa de hipotiroidismo en áreas yodo-suficientes es la tiroiditis crónica autoinmune, seguida de otras etiologías como ablación con radioyodo, cirugía tiroidea, hipotiroidismo congénito e hipofisitis linfocitaria.

Nos enfrentamos a un importante problema de salud. La elevada prevalencia de HTS y autoinmunidad tiroidea positiva, asociada al carácter asintomático de ambas condiciones, obligan a estrategias de cribado activas. (11)

1.3. Fisiología de las hormonas tiroideas durante la gestación

Durante la gestación, numerosos cambios fisiológicos influyen en la función tiroidea (1). Por una parte, el hiperestrogenismo conlleva que se duplique la concentración de proteína transportadora de hormonas tiroideas (TGB), aumenta su producción y disminuye su aclaramiento, lo que aumenta los niveles de tiroxina (T4T) y triyodotironina total (T3T), por lo que para mantener una adecuada concentración de hormonas tiroideas libres (T4L y T3L), el tiroides debe aumentar su síntesis (7,12).

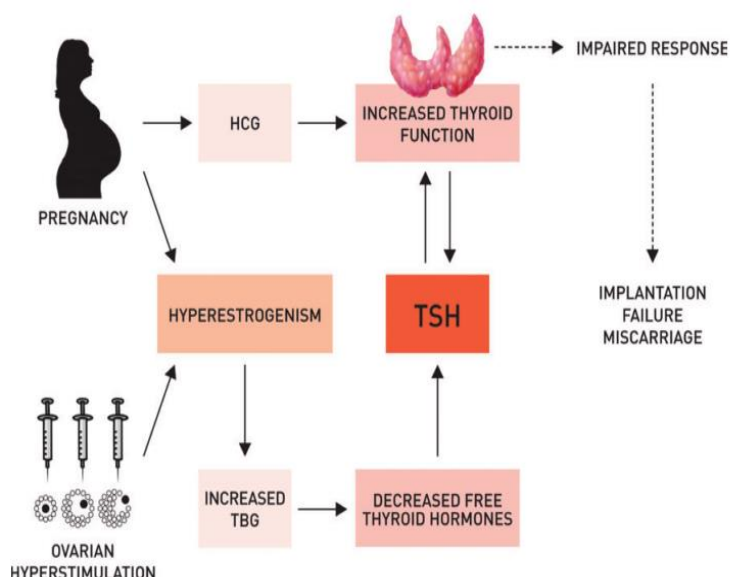


Figura 1. Representación esquemática de la relación entre el embarazo, la hiperestimulación ovárica y la función tiroidea. Se propone que una disfunción tiroidea transitoria durante las primeras fases de la gestación podría causar problemas de implantación y abortos (12). HCG: Gonadotropina Coriónica Humana.

Fuente: Colicchia et al (2014, p. 889)

Por otra parte, las células del sincitiotrofoblasto secretan gonadotropina coriónica humana (B-HCG) que presenta una gran homología con la TSH, lo que condiciona una actividad estimuladora tiroidea débil y proporcional a los niveles de B-HCG (7).

Las concentraciones de B-HCG aumentan tras la fecundación, alcanzando su pico máximo a las 10-12 semanas, incrementando la producción de hormonas tiroideas y reduciendo los niveles de TSH de forma paralela. En el 1^{er} Trimestre de gestación (1T) la TSH puede ser aparentemente baja y simular transitoriamente un hipertiroidismo subclínico. En el 2^o trimestre de gestación (2T), tanto la secreción de B-HCG como la concentración de hormonas tiroideas libres disminuyen y la TSH se normaliza (7).

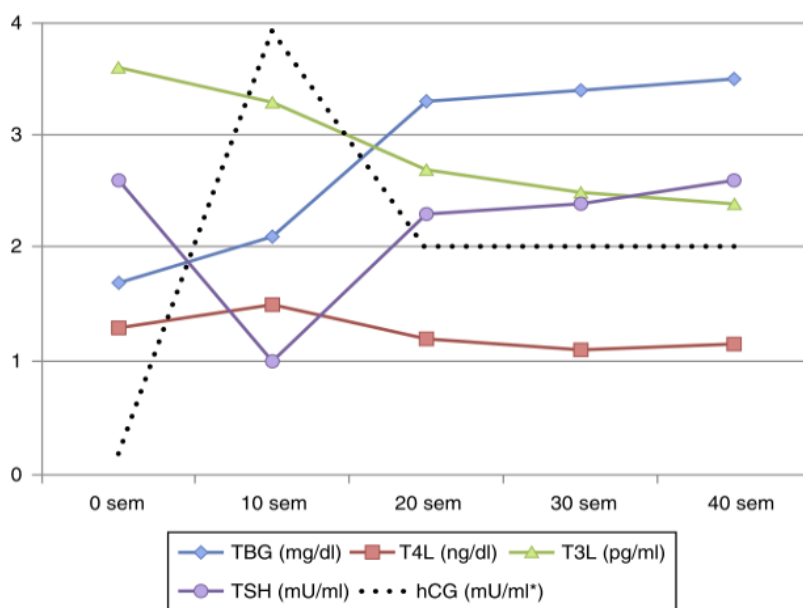


Figura 2. Esquema de evolución de los parámetros de función tiroidea durante la gestación. Curva de BHCG superpuesta (7). TBG: Proteína transportadora de hormonas tiroideas. hCG: Gonadotropina coriónica humana. Fuente: Santiago Fernández et al. (2015, p. 316)

La disfunción tiroidea frecuentemente se produce como consecuencia del aumento fisiológico de la demanda de hormonas tiroideas, que puede poner de manifiesto una disfunción tiroidea indetectable. Los mecanismos moleculares por los cuales el HTS se ha relacionado frecuentemente con infertilidad y aborto aún no han sido dilucidados y son necesarios más estudios para definir los detalles moleculares de la acción de las hormonas tiroideas en esos procesos biológicos.

Además del papel conocido de las hormonas tiroideas en el ciclo ovárico, esencial para la fertilidad femenina, hay evidencia emergente que apoya la importancia de las hormonas tiroideas en la implantación y las primeras fases del embarazo.

Recientes estudios de distribución espacio-temporal de receptores nucleares de hormona tiroidea han demostrado su amplia expresión en la unidad materno-fetal durante el periodo de implantación embrionaria, sugiriendo la acción local de hormonas tiroideas y de TSH tanto en el endometrio como en el desarrollo inicial del trofoblasto (12,13). Se propone un desbalance en la expresión de factores relacionados con la actividad de las hormonas tiroideas como causa de aborto en mujeres gestantes consideradas eutiroideas (según la concentración sanguínea de hormonas tiroideas) (12). Otro hecho fundamental es la relación de las hormonas tiroideas con la angiogénesis (14), la cual tiene lugar en el endometrio durante la implantación, alteraciones a este nivel pueden estar relacionadas con complicaciones como preeclampsia y CIR.

1.4. Diagnóstico de hipotiroidismo subclínico

Clínicamente el hipotiroidismo puede presentarse como intolerancia al frío, astenia o xerosis cutánea. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con HTS están asintomáticas, por lo que la determinación analítica de hormonas tiroideas en la primera atención prenatal resulta imprescindible. El diagnóstico tanto del HTS como del HTC lo realizamos mediante determinación analítica de TSH y T4L.

Consideramos HTS en el embarazo cuando la TSH está por encima del P97,5 de los valores de referencia (VR) propios (pero inferior a 10 μ U/ml) y la T4L es normal (7). Por otra parte, el HTC se diagnostica durante la gestación cuando la TSH es superior al P97,5 de los VR locales y la T4L está por debajo del límite inferior de la normalidad para ese trimestre ó la TSH es mayor a 10 μ U/ml independientemente de los niveles de T4L. En cualquiera de los casos y en ausencia de VR propios de TSH, escogeríamos como punto de corte TSH > 2,5 μ U/ml (7).

En cuanto a la etiología, la positividad de los anticuerpos tiroideos (Anti-TPO, Anti-TG) sugiere un origen autoinmune del hipotiroidismo. La autoinmunidad tiroidea aislada se define como la presencia de anticuerpos tiroideos y estado eutiroideo analítico (15).

Actualmente se continúa debatiendo sobre cuáles son los valores de normalidad de TSH y T4L durante la gestación. Se sabe que difieren del resto de la población por interferencia de la B-HCG en la TSH y de las proteínas plasmáticas modificadas por el embarazo, en la T4L (10,16).

1.5. Importancia de valores de referencia propios

Los cambios fisiológicos que suceden en la gestación asociados a las diferencias geográficas (en ingesta de yodo y diversidad étnica) pueden dificultar la interpretación y la estandarización de niveles de referencia de hormonas tiroideas. Es por ello que se recomienda tener valores de referencia propios de cada región (17).

Bocos-Terraz *et al.* (2009) realizaron un estudio con una muestra de 1198 gestantes residentes en Aragón, aparentemente sin patología tiroidea y con un amplio rango de diferencias étnicas (85,16% blanca; 6,56% americana-indú; 3,61% árabe; 3,12% negra; 1,57% asiática). El objetivo del estudio fue evaluar los parámetros poblacionales normales de las mujeres embarazadas de Aragón (TSH, T3L, T4L, Anti-TPO y Anti-TG). La importancia de estos resultados radica en la obtención de VR propios para cada trimestre de la gestación. Destacar los resultados correspondientes al primer trimestre: TSH en el P97,5 de 2,63 μ U/ml; T4L en el P97,5 de 1,38 ng/dl (8).

Tabla 1. Valores de hormonas tiroideas y de anticuerpos antitiroideos de acuerdo al trimestre de gestación.

Hormonas tiroideas/ Anticuerpos	GESTACIÓN											
	Primer trimestre (< 14 semanas) (n = 481)				Segundo trimestre (14 – 28 semanas) (n = 243)				Tercer trimestre (>28 semanas) (n = 297)			
	Media	P50	P25	P97,5	Media	P50	P25	P97,5	Media	P50	P25	P97,5
TSH (μ U/ml)	1,08 \pm 0,69	0,94	0,41	2,63	1,20 \pm 0,62	1,13	0,15	2,59	1,39 \pm 0,75	1,29	0,28	3,48
T3L (pg/mL)	3,41 \pm 0,53	3,42	2,33	4,37	3,33 \pm 0,45	3,34	2,42	4,20	3,22 \pm 0,52	3,24	2,25	4,17
T4L (ng/dL)	1,08 \pm 0,14	1,08	0,84	1,38	0,94 \pm 0,12	0,94	0,70	1,16	0,90 \pm 0,13	0,89	0,62	1,17
Anti-TPO (UI/mL)	0,15 \pm 0,26	0,08	0,00	0,74	0,16 \pm 0,25	0,09	0,00	0,89	0,19 \pm 0,43	0,09	0,00	1,20
Anti-TG (UI/mL)	1,05 \pm 0,65	0,83	0,40	3,12	0,95 \pm 0,62	0,76	0,34	2,65	0,89 \pm 0,51	0,76	0,38	2,48

Fuente: Bocos-Terraz *et al.* (2009, p. 3) (8).

En España, el flujo continuo de inmigración en los últimos años ha llevado al desarrollo de una población multiétnica, por lo que VR de hormonas tiroideas previos pueden no ser reales en la actualidad.

Las características demográficas de Aragón en relación a la población femenina, recogidas por el Instituto Aragonés de Estadística, también han ido cambiando. Se resumen en las siguientes figuras y tabla:

Tabla 2. Principales indicadores demográficos de la población femenina.

	Aragón		España	
	2005	2015	2005	2015
Población femenina				
Población femenina de nacionalidad Española	594.482	589.236	20.589.085	21.413.982
Población femenina de nacionalidad Extranjera	42.397	66.924	1.738.576	2.320.017
Población femenina en edad fértil (15 a 49 años)				
Población femenina de nacionalidad Española	271.291	241.783	10.149.624	9.377.099
Población femenina de nacionalidad Extranjera	31.344	47.044	1.208.659	1.524.027

Fuente: Instituto Aragonés de Estadística según datos del padrón municipal de habitantes 2005-2015 (18).

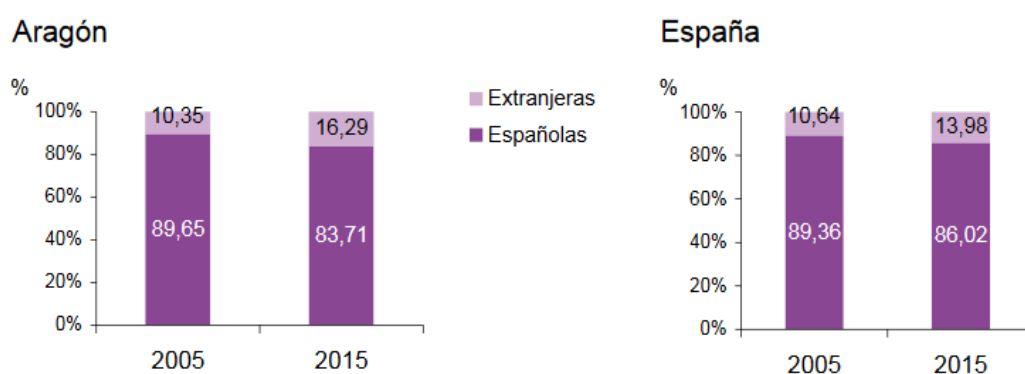


Figura 3. Presencia de mujeres extranjeras en edad fértil.

Fuente: Instituto Aragonés de Estadística según datos del padrón municipal de habitantes 2005-2015 (18).

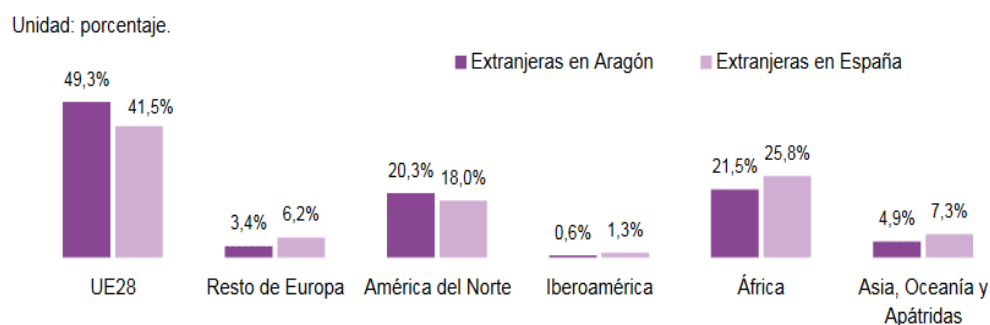


Figura 4. Mujeres extranjeras según zona de nacionalidad. Año 2015.

Fuente: Instituto Aragonés de Estadística según datos del padrón municipal a 1 de enero de 2015 (18).

De los datos del Instituto Aragonés de Estadística destaca el aumento de la población femenina extranjera en los últimos años, mientras decrece la española, tanto en Aragón como en el resto del territorio nacional. Además, se observa cómo el lugar de origen de la población extranjera está sufriendo cambios en la última década.

1.6. Impacto del hipotiroidismo en la gestación

El hipotiroidismo materno durante la gestación se ha asociado a resultados adversos materno-fetales (aborto, parto pretérmino y alteraciones cognitivas en la descendencia).

En relación a las gestantes eutiroideas, aquellas con HTS presentan problemas de infertilidad, mayor riesgo de aborto, anemia, hemorragia postparto, abrupcio placentae, rotura prematura de membranas, necesidad de UCI neonatal, distrés respiratorio del neonato y muerte neonatal (1–3,16,19). Sin embargo, la evidencia científica no siempre ha encontrado tales relaciones, incluso en casos de hipotiroidismo clínico (5).

Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se analizaron las diferencias entre gestantes con TSH previa a la gestación superior a 20 $\mu\text{U/ml}$ y se compararon con gestantes eutiroideas, no se obtuvieron correlaciones positivas entre hipotiroidismo severo previo a la gestación y mayor tasa de abortos y partos pretérmino. La mayoría de las pacientes presentaban autoinmunidad tiroidea positiva y todas ellas fueron tratadas con LT4 durante el embarazo.

Estas discrepancias en los resultados materno-fetales entre estudios podrían explicarse por diferencias en la etiología de la disfunción tiroidea, en la duración, severidad y manejo del hipotiroidismo durante la gestación (seguimiento intensivo y tratamiento con LT4) (5).

Las recomendaciones actuales sugieren que los valores de normalidad aplicados en la embarazada provengan de datos propios, siempre que se demuestre un estado de ingesta suficiente de yodo. En España se han publicado estudios cumpliendo este requisito, cada uno con punto de corte de TSH diferente. En ausencia de datos locales, la ATA recomienda un punto de corte para considerar hipotiroidismo gestacional a valores de TSH mayores de 2,5 $\mu\text{U/ml}$ en el primer trimestre (6). Es por todo ello de interés, conocer si este aumento de gestantes diagnosticadas y tratadas de hipotiroidismo supone alguna repercusión en los recién nacidos. (10)

La hormona tiroidea contribuye de forma crítica en el desarrollo cerebral fetal. En deficiencias moderadas o severas de yodo hay una reducción significativa del cociente intelectual de los niños, prevenible mediante la suplementación con yodo en la

gestación. En estudios retrospectivos se ha comprobado cómo el tratamiento con LT4 mejora los resultados obstétricos, si bien no se ha probado que modifique a largo plazo el desarrollo neurológico de la descendencia.

Sin embargo, debido a los potenciales beneficios, que superan los riesgos, se recomienda el tratamiento sustitutivo con LT4 incluso en pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva por considerarse en riesgo de desarrollar hipotiroidismo. (16)

Existe tendencia hacia el aumento de problemas de subfertilidad, partos pretérmino, bajo peso al nacimiento, abortos y tiroiditis postparto materna en gestantes eutiroideas con autoinmunidad tiroidea positiva (riesgo de 2 a 5 veces superior de abortos) y asociación con un discreto aumento de cifras de TSH. (15,16).

Un estudio que analizó la repercusión del HTS en gestantes durante el primer trimestre de embarazo y las complicaciones obstétricas, comprobó mayor incidencia de aborto espontáneo en aquellas con HTS frente a eutiroideas. Sin embargo, el tratamiento con LT4 no influyó en la disminución de la tasa de abortos (3).

Otro estudio randomizado que comparó la influencia del tratamiento con LT4 en gestantes con HTS, demostrando menor tasa de abortos en el grupo tratado (RR: 0.24, CI: 0.07–0.76: P=0.02). Por el contrario, no se encontraron diferencias en prevalencia de hipertensión, pre-eclampsia, diabetes gestacional, abrupcio placentae, parto por cesárea, síndrome de distrés respiratorio neonatal, parto pretérmino, puntuación Apgar o mortalidad perinatal (4).

Existe una gran heterogeneidad estadística entre diferentes estudios relativos a las complicaciones materno-fetales derivadas del HTS (11).

1.7. Yodo

El yodo es esencial en la síntesis de tiroxina (T4). La T4 materna es la única fuente de hormona tiroidea del feto antes del desarrollo de su propia glándula tiroidea a las 13-15 semanas de gestación.

Durante la gestación, la síntesis de hormona tiroidea aumenta, compensando el aumento TGB inducida por estrógenos y el aumento de aclaramiento de yodo. Por lo tanto, la ingesta de yodo materno debe aumentar en ese periodo. Los depósitos de yodo deberían estar repletos en el momento de la concepción, con una ingesta de yodo superior a 150 microgramos/día (16).

La O.M.S., basándose en estudios poblacionales y destacando la prevención del hipotiroidismo materno y del bocio materno-fetal (20), recomienda que las mujeres en edad fértil ingieran 150 microgramos de yodo al día. Esta cantidad asciende a 200-300 microgramos de yodo en forma de yoduro potásico o yodato una vez al día durante el periodo prenatal (idealmente preconcepcional) y durante la lactancia para asegurar un aporte de yodo exógeno al lactante de al menos 100 microgramos diarios. (9,16).

El método de evaluación ideal de ingesta de yodo en embarazadas es la determinación de la excreción urinaria de yodo (EUY). La yoduria ideal va de 150 a 250 microgramos/litro. En países en los que no es posible la determinación de la EUY, se realizan campañas masivas de yodación mediante la ingesta de 400 mg de yodo oral en forma de aceite en mujeres en edad reproductiva y niños, cubriendo las necesidades anuales de yodo en población adulta. (16)

Para dar una recomendación concreta de ingesta yódica en gestantes deberíamos investigar áreas geográficas concretas, ya que existen diferencias entre áreas yodosuficientes/yododeficientes y en los programas de yodación de sal (16).

El déficit de yodo es la principal causa de daño fetal prevenible. El déficit severo de yodo causa bocio endémico, hipotiroidismo, cretinismo, disminución de la fertilidad, abortos, aumento de la mortalidad infantil, alteraciones trofoblásticas o embrionarias y retraso mental (21). El HTS o el HTC causado por deficiencias de yodo pueden resultar en déficits intelectuales y psicomotores de la descendencia, que podrían prevenirse con el inicio de la suplementación temprana de yodo durante el embarazo. (16). Se calcula que la deficiencia de yodo resulta en una pérdida global de 10 a 15 puntos de cociente intelectual y que constituye la principal causa de daño cerebral y retraso mental prevenible (21).

1.8. Cribado de disfunción tiroidea durante la gestación

Hay discusión entre recomendar el cribado de HTS a todas las gestantes mediante la determinación sérica de TSH en la primera visita obstétrica o limitarse a realizar dicha determinación únicamente a aquellas pacientes que presenten un elevado riesgo de desarrollar hipotiroidismo (historia clínica, exploración física, alteraciones tiroideas en analíticas previas), a pesar de conocerse que entorno al 30% de las pacientes con HTS quedaría sin diagnosticar con el cribado selectivo (16).

Numerosos estudios han demostrado coste-eficacia del cribado de disfunción tiroidea en embarazo, no sólo del cribado universal y del selectivo de gestantes de alto riesgo frente a no hacer cribado, sino del cribado universal frente al selectivo (7,16,22). Un

estudio español calculó un ahorro de 2.653.854 € al sistema sanitario español en favor del cribado universal frente al selectivo teniendo en cuenta costes directos (23).

No obstante, un estudio en el que se incluyeron 4562 gestantes, comparando la realización de cribado universal frente al cribado en pacientes con riesgo de tiroidopatía concluyó que el cribado universal no disminuía los eventos adversos materno-fetales del hipotiroidismo durante la gestación (19).

Conocemos que el tratamiento precoz del HTC aporta beneficios en la maduración neurocognitiva fetal y evolución de la gestación. Sin embargo, el efecto en el HTS, la autoinmunidad tiroidea (Anti-TPO, Anti-TG), o la hipotiroxinemia aislada es más discutible. La ATA en sus recomendaciones refiere que no hay suficiente evidencia ni estudios de coste-efectividad prospectivos concluyentes para recomendar cribado universal (6).

En España la organización del sistema sanitario público da cobertura a la mayoría de las gestantes, haciendo posible implementar cribado universal, evitando la variabilidad inherente al cribado selectivo. En contra del cribado selectivo: exige documentar numerosas variables clínicas (incluyendo palpación tiroidea) por matronas y médicos habitualmente poco familiarizados en esta enfermedad, existe el riesgo de infradiagnóstico de gestantes con hipotiroidismo clínico asintomáticas (7).

Es por ello que sociedades científicas españolas como SEEN y SEGO han establecido recomendaciones en las que proponen cribado universal para diagnosticar hipotiroidismo clínico. Recomiendan solicitar TSH en la primera visita de gestación, antes de la semana 9, para tratar antes de la 10 si fuera necesario. Si $TSH > P97,5$ o $TSH > 2,5 \mu U/ml$ (si no se dispone de VR propios) la paciente sería subsidiaria de valoración para tratamiento. Respecto a la T4L, en caso de no disponer de VR propios, se aplicaría el límite inferior de normalidad de T4L del laboratorio de referencia sólo para 1T (dado que la T4L desciende en 2T y 3T y en estos periodos la TSH es un marcador más preciso del estado tiroideo) (7).

El debate del cribado de disfunción tiroidea en la gestación continúa abierto, podría resolverse con ensayos clínicos randomizados y análisis de coste-efectividad que aporten evidencia científica de calidad a la incertidumbre actual (11).

1.9. Tratamiento

No hay duda de que aquellas pacientes con HTC deben recibir tratamiento con levotiroxina (9). LT4 es el tratamiento de elección en gestantes con hipotiroidismo (asumiendo una adecuada nutrición de yodo). Las gestantes que previamente a la

gestación recibían tratamiento con hormona tiroidea suelen precisar un incremento del 30-50 % de su dosis habitual durante el embarazo. (16). Cuando se comprueban los niveles de TSH por primera vez durante el embarazo, los requerimientos de hormona tiroidea suele ser de 25-50 microgramos/día en pacientes con TSH de 5-10 mUI / L, de 50-75 microgramos/día en pacientes con TSH de 10-20 mUI / L, y de 75-100 microgramos/día en aquellas con TSH > 20 mUI / L. (16)

Recientemente, con los nuevos criterios diagnósticos de la ATA se ha quintuplicado la prevalencia de HTS, aunque se desconoce el impacto de la terapia de remplazo con LT4 en la mejora de resultados en estas gestantes (9,11). Un estudio realizado en 750 mujeres durante el primer trimestre de gestación comprobó mayor riesgo de aborto en aquellas que presentaban HTS frente a las eutiroides (RR 1.75 [CI 1.12–2.73]). Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas entre aquellas pacientes con HTS que habían recibido tratamiento con LT4 frente a las que no lo recibieron en relación a las variables aborto, parto prematuro, hipertensión gestacional, bajo peso al nacer, baja puntuación en la escala Apgar (3). Actualmente la literatura científica apoya la asociación entre el HTS durante la gestación y múltiples resultados materno-fetales adversos, aunque la evidencia de que se mitigan con LT4 es escasa (9). Sin embargo, teniendo en consideración los efectos adversos de aborto espontáneo en mujeres con HTS durante la gestación temprana, se sugiere que debería ofrecerse el tratamiento (3).

En el año 2013 se publicó una revisión Cochrane sobre las intervenciones en el HTS durante la gestación, sin identificarse ningún estudio que evaluara la efectividad del tratamiento con LT4 en los resultados materno-fetales. Esta misma revisión no ha demostrado hasta la actualidad la utilidad del tratamiento del HTS gestacional en la prevención de retraso mental (24), como demuestra un ensayo clínico randomizado multicéntrico publicado en el 2012 que evaluó el impacto del tratamiento con LT4 en la función cognitiva de hijos de mujeres con TSH en percentiles altos de la normalidad y T4L en percentiles bajos durante la gestación. Se objetivó cómo el tratamiento con LT4 no tuvo efectos en la media de cociente intelectual de los niños a los tres años. En un análisis post hoc de subgrupos de gestantes que cumplían criterios de HTS no se observaron resultados significativos (25).

En relación a la autoinmunidad tiroidea, un estudio prospectivo que comparó gestantes eutiroides con Anti-TPO + randomizadas para tratamiento o no con LT4 frente a aquellas con Anti-TPO -, encontró que las que presentaban Anti-TPO + tuvieron un riesgo aumentado de aborto, mitigado con el tratamiento de remplazo con LT4 (15)

Continúa la controversia entre las distintas sociedades científicas, las guías de 2011 de la ATA recomiendan el tratamiento de mujeres gestantes con HTS y Anti-TPO + (nivel de evidencia B), aunque no encuentran evidencia suficiente para recomendar este tratamiento en aquellas con Anti-TPO - (6). Sin embargo, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda el remplazo con LT4 en todas las gestantes con HTS (recomendación débil, baja calidad de la evidencia), lo que supondría tratar entrono al 15% de gestantes (16)

En cuanto al tratamiento del HTS subóptimo, es decir, pacientes en tratamiento con levotiroxina que no consiguen normalizar niveles de TSH, se ha relacionado con bajo peso para la edad gestacional, pero no con mayor tasas de cesáreas, ni admisiones en UCI neonatal, ni hipertensión ni diferencias en el cociente intelectual de la descendencia (11).

En relación a los efectos adversos del tratamiento con LT4, un estudio de casos y controles describió mayor riesgo de craneosinostosis en niños de madres en tratamiento con LT4 (RR: 3.05, CI: 1.8–5.14, P 0.001) (26). Por otra parte, un estudio español reciente concluyó que la administración de LT4 en mujeres con hipotiroidismo gestacional o pregestacional no se asocia a alteraciones en hormonas tiroideas del recién nacido al segundo día de vida, comparándolo con controles (10).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos principales

- Describir las características de filiación, analíticas y clínicas de las gestantes remitidas desde Obstetricia por TSH superior al punto de corte de HTS de la ATA en el primer trimestre, pertenecientes al Sector III sanitario de Aragón.
- Evaluar la influencia del HTS en los resultados materno-fetales.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar el impacto del tratamiento sustitutivo con LT4 en la población de estudio y evaluar la dosis óptima de levotiroxina de nuestra población para conseguir los objetivos de control ATA.
- Evaluar la influencia de la autoinmunidad tiroidea en la prevalencia del HTS.
- Analizar diferencias entre gestantes con HTS clasificadas en subgrupos en función de TSH en el primer trimestre.
- Definir la presencia de pacientes con HTC y sus características diferenciales.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico de mujeres gestantes pertenecientes al Sector III sanitario de Aragón que son remitidas desde Obstetricia a consultas especializadas de Endocrinología por valores de TSH > 2,5 µU/ml.

3.2. Material y métodos

Se seleccionaron 121 pacientes de forma aleatoria con fecha de última regla (F.U.R.) entre abril de 2013 y febrero de 2015. Todas presentaban concentraciones de TSH durante el primer trimestre (0-12 semanas de gestación) superiores a 2,5 µU/ml, independientemente de los niveles de T4L. Se excluyeron las pacientes con gestaciones múltiples por la influencia de una mayor concentración de B-HCG en las determinaciones hormonales tiroideas y las complicaciones materno-fetales específicas.

Según criterios clínicos (antecedentes familiares, antecedentes personales, niveles de TSH, autoinmunidad tiroidea positiva) las pacientes eran o no tratadas con levotiroxina, la cual se ajustaba aumentando dosis cada 4-6 semanas en función de parámetros analíticos, hasta conseguir objetivos de TSH recomendados por la ATA (TSH en primer trimestre < 2,5 µU/ml, TSH en segundo y tercer trimestre < 3 µU/ml).

Se realizaron grupos comparativos teniendo en cuenta niveles de TSH en la primera determinación. Se compararon pacientes que habían recibido tratamiento sustitutivo con LT4 respecto a las que no. Y se analizaron variables: maternas, perinatales y neonatales. Se recogieron las siguientes variables:

- Filiación: edad, lugar de residencia.
- Clínicas: antecedentes familiares de tiroidopatías, antecedentes personales y obstétricos (gestaciones, abortos, cesáreas, reproducción asistida), estilo de vida (hábitos tóxicos, alimentación), sintomatología actual, exploración física (peso previo y actual, talla, IMC, exploración tiroidea física y/o ecográfica), enfermedades intercurrentes (DG, hipertensión arterial, APP), complicaciones materno-fetales (malformaciones, antropometría ecográfica obstétrica del 3T, EG al parto, tipo de parto, peso al nacimiento, puntuación Apgar, p.H. del recién nacido), asistencia a la cita postparto, tratamiento con LT4 (EG de inicio de tratamiento, dosis diaria, continuación de LT4 postparto).

- Analíticas: TSH, T4L y ATAS (Anti-TPO y Anti-TG) iniciales (1T) y en postparto.

La determinación de la concentración de TSH y T4L se realizó mediante la técnica de electroquimioluminiscencia con el analizador Centauro ® XP (Siemens) y la determinación de los anticuerpos Anti-TPO y Anti-TG mediante la técnica ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) con el analizador QUANTA-lyser ® 160 (Inova Diagnostics).

3.3. Procedimiento del análisis de datos

Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartílica, según normalidad o no de la distribución. Se han realizado análisis estadísticos univariante y bivalente, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.

Los test estadísticos empleados para el análisis bivalente han sido Chi-Cuadrado (Odds Ratio), T Student de muestras independientes, U Mann-Whitney, ANOVA, Kurskal-Wallis, pruebas no paramétricas de varias muestras relacionadas y análisis de correlación de Spearman y Pearson en función de los test de normalidad de las variables estudiadas. El programa estadístico utilizado ha sido SPSS Statistics v. 20®

4. RESULTADOS

4.1. Características generales de la muestra

Se incluyeron 121 pacientes en la muestra con FUR entre abril de 2013 y febrero de 2015. La edad materna media fue de 30,58 (DE 5,95) años. Todas presentaban concentraciones de TSH durante el primer trimestre (0-12 semanas de gestación) superiores a 2,5 μ U/ml, independientemente de los niveles de T4L.

La distribución geográfica del sector III sanitario de Aragón es muy dispersa, a pesar de ello el 45,45% de las gestantes se concentran en la capital. Desconocemos el país de origen de las pacientes y el tiempo de residencia en España, aunque por datos de filiación se sigue que aproximadamente 22 gestantes no son originarias del territorio nacional. Véase figura 5.

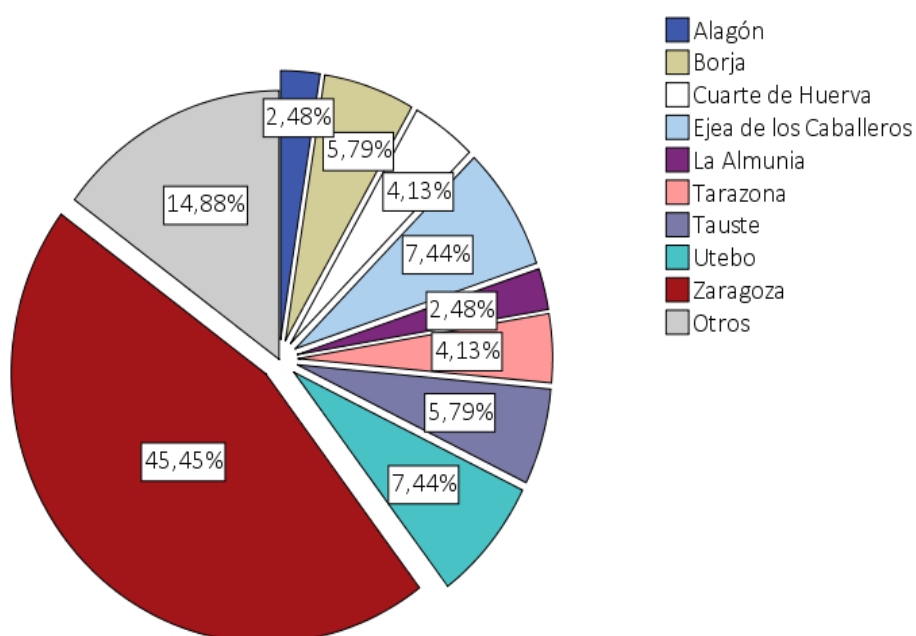


Figura 5. Lugares de residencia de las gestantes expresados en %.
Fuente: elaboración propia.

En relación a los hábitos de vida predomina un estilo de vida poco saludable caracterizado por la falta de ejercicio físico semanal (sólo el 40% realizan más de 1 hora de ejercicio semanal), hábito tabáquico (23%), escasa ingesta de pescado (50% consumen pescado una o ninguna vez por semana) y elevado consumo de productos cárnicos (67,9% consume carne más de 4 veces/semana). Véase anexo II (tabla 8.2.1).

En el análisis descriptivo destaca la elevada prevalencia de sobrepeso/obesidad previa al embarazo (37%), hasta 12 pacientes tenían IMC superior a 30 kg/m². Véase figura 6.

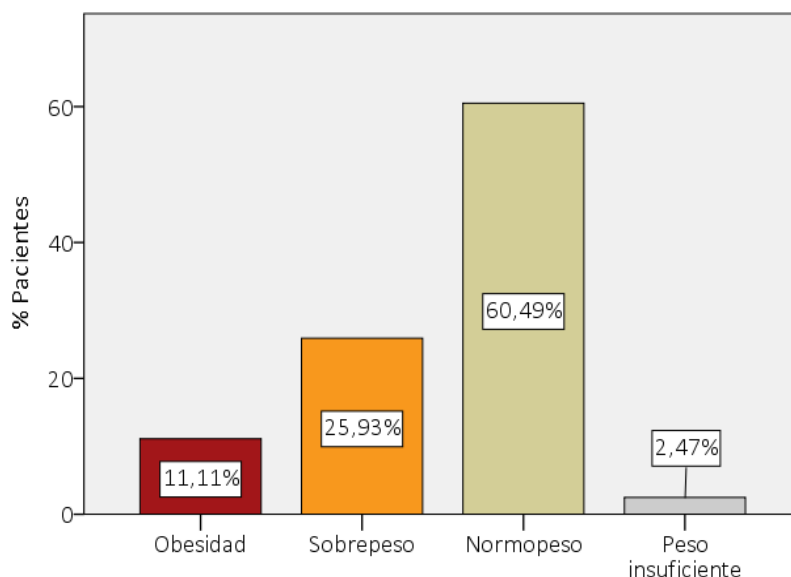


Figura 6. Clasificación del IMC habitual expresado en %.
Fuente: elaboración propia.

Posteriormente, se compararon variables cualitativas de más de dos categorías relacionadas con el estilo de vida (dieta, ejercicio, hábitos tóxicos) con los valores de TSH en la primera determinación (cuantitativos no paramétricos) mediante el test estadístico Kurskall-Wallis. No se vieron diferencias significativas entre ninguna de las variables estudiadas.

4.1.1. Características clínicas

El 34,8% de las mujeres (39 pacientes) tenían antecedentes familiares de primer grado de patología tiroidea. En relación a los antecedentes personales, el 12,9% de las gestantes tenía antecedentes de patología tiroidea no especificada y el 8,6% refería hipotiroidismo primario. La media de gestaciones previas al embarazo actual era de 1, con una media de abortos de 0,42. El 43,2% eran primíparas. Véase Tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes maternos familiares y personales.

ANTECEDENTES MATERNOS	CLASIFICACIÓN	
Antecedentes Familiares	Tiroidopatías	34,8 % (39)
	Tiroidopatía no especificada	12,9% (15)
Antecedentes Personales	Hipotiroidismo primario	8,6% (10)
	Diabetes gestacional	3,4% (4)
	S.O.P.	4,3% (5)
	Trombofilia	2,6% (3)
Antecedentes obstétricos	Gestaciones previas	0,97 (1,22)*
	Abortos previos	0,42 (0,8)*
	Partos previos	0,56 (0,79)*
	Cesárea previa	0,13 (0,34)*

Resultados expresados como: % (nº de pacientes) en variables cualitativas; media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. SOP: síndrome de ovario poliquístico.
Fuente: elaboración propia.

En relación a la clínica y exploración física tiroidea, la mayoría de las gestantes estaban asintomáticas y con exploración por palpación compatible con la normalidad. De las 38 pacientes a las que se les realizó estudio ecográfico tiroideo, sólo 12 (10%) mostraron patología, a expensas de nodularidad y parénquima heterogéneo sugestivo de patología autoinmune tiroidea. En dos pacientes se realizó PAAF por imagen ecográfica de nódulo tiroideo con características de malignidad (calcificaciones intraparenquimatosas, nódulo heterogéneo mixto de 2,8 cm). El resultado citológico de la PAAF de una de las pacientes fue compatible con hiperplasia nodular con cambios oncocíticos, en gammagrafía tiroidea nódulo frío, por lo que se realizó hemitiroidectomía izquierda cuyo resultado anatomopatológico fue de hiperplasia nodular con cambios quísticos y signos de hemorragia antigua. Por otra parte, la otra paciente tuvo citología compatible con sospecha de carcinoma papilar, tras ser remitida para intervención quirúrgica, dejó de acudir a las visitas médicas sin haberse llegado a operar.

Las enfermedades intercurrentes no fueron muy prevalentes en la muestra, sin embargo, no es despreciable la diabetes gestacional (17,5%) que requirió en dos pacientes tratamiento con insulinización subcutánea. El 7,1% de las pacientes habían requerido técnicas de reproducción asistida. Véase tabla 4.

Tabla 4. Gestación actual: exploración tiroidea y enfermedades intercurrentes.

GESTACIÓN ACTUAL	CLASIFICACIÓN	% (N)
Clínica / E. Física tiroidea	Molestias locales	4,3% (5)
	Astenia	5,2% (6)
	E.F. Normal	86,2% (100)
	E.F. Nodular	10,4% (12)
	E.F. Bocio	3,4% (4)
Ecografía Tiroidea	No realizada	65% (78)
	Normal	21,7% (26)
	Nódulo	6,7% (8)
	Parénquima heterogéneo	3,3% (4)
Enfermedades Intercurrentes	Diabetes gestacional	17,5% (21)
	Hipertensión arterial	2,5% (3)
	Amenaza de parto pretérmino	1,6% (2)
Reproducción asistida		7,1% (8)

*Resultados expresados como % (nº de pacientes). EF: exploración física.
Fuente: elaboración propia.*

No se ha visto relación estadísticamente significativa entre niveles de TSH cuantitativos y reproducción asistida ($p=0,687$), ni con hipertensión arterial durante la gestación ($p=0,064$), malformaciones ($p=0,133$) o amenaza de parto pretérmino ($p=0,092$).

La EG media de realización de ecografía fetal del 3T fue de 33 semanas. Los parámetros estudiados estaban dentro de la normalidad. Destacar el peso estimado ecográfico de 2250,4 g. de media y el percentil estándar de la muestra de 52. Véase tabla 5, figura 7 y figura 8.

Tabla 5. Ecografía obstétrica del tercer trimestre de gestación.

ECOGRAFÍA 3T	
Sexo Feto Varón	53,8% (64)
Peso estimado ecografía 3T (g.)	2250,39 (432,35)*
Percentil estándar 3T	51,59 (25,28)
Perímetro biparietal 3T	84,35 (6,21)*
Perímetro craneal 3T	301,04 (29,18)*
Perímetro abdominal 3T	293,19 (22,19)
Longitud fémur 3T	64,41 (5,36)
Doppler arteria umbilical 3T	0,92 (0,14)
Doppler ACM 3T	2,18 (0,61)
Cociente cerebro/placentario 3T	2,46 (0,78)

Resultados expresados como: % (nº de pacientes) en variables cualitativas; media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. 3T: tercer trimestre. ACM: arteria cerebral media. Fuente: elaboración propia.

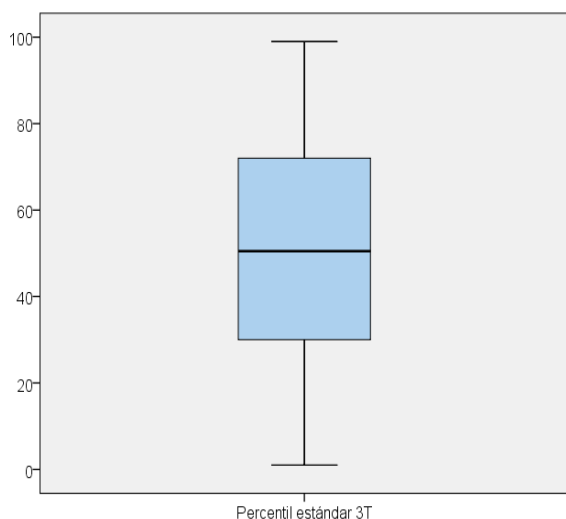


Figura 7. Percentil estándar en ecografía de 3T.
3T: tercer trimestre.
Fuente: elaboración propia.

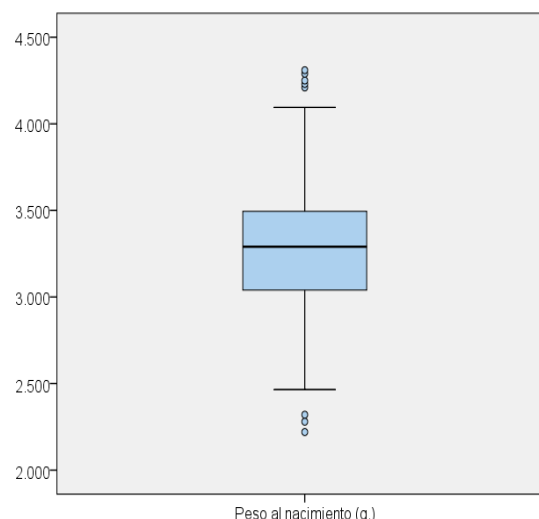


Figura 8. Peso al nacimiento (g.)
Fuente: elaboración propia.

La edad gestacional en el momento del parto fue de 39,23 semanas de media (DE 2,07). El peso medio del neonato de 3294 g. (DE 411,35). La puntuación media en la escala de vitalidad Apgar al minuto fue de 8,81 (DE 0,99) y a los cinco minutos de 9,8 (DE 0,52), el 100% puntuó en Apgar ≥ 7 a los cinco minutos. El pH del recién nacido se encontraba dentro de parámetros normales (media 7,3; DE 0,92).

No hubo ningún caso de abruptio placentae documentado ni de oligoamnios. El 90,5% de los partos fueron a término y hasta el 64,9% eutócico. La prevalencia de parto por cesárea, tanto electiva como secundaria fue del 8,5%. La principal complicación periparto fue el desgarro perineal (15,1%), con baja prevalencia de preeclampsia (2,8%).

Es importante destacar que el 8,5% de las pacientes presentaron algún tipo de malformación en el feto: 2 fetos con malformaciones de tipo cardiovascular, 1 malformación renal, 1 quiste de plexo coroideo y 2 con C.I.R. En el caso de las pacientes con C.I.R, ambas presentaron niveles de TSH en la primera determinación elevados, 5,45 μ U/ml y 7,57 μ U/ml respectivamente, el último caso asoció acabalgamiento de huesos y C.I.R severo con resultado final de muerte fetal a las 26 semanas de gestación. Siendo el diagnóstico autopsico más probable corioamnionitis e hipertensión de cordón umbilical con dudosa artrogriposis (síndrome caracterizado por contracturas congénitas de predominio en extremidades, puede asociar anomalías cardíacas, pulmonares y renales). Véase tabla 6.

Tabla 6. Variables principales relacionadas con el parto.

PARTO	CLASIFICACIÓN	% (N)
EG al parto	Parto pretérmino	5,2% (6)
	Parto a término	90,5% (105)
	Parto postérmino	4,3% (5)
Tipo de parto	Parto eutócico (vaginal)	64,9% (74)
	Parto vaginal instrumentado	13,2 % (15)
	Cesárea	18,4% (21)
Peso al nacimiento	Bajo peso r.n.	3,5 % (4)
	Normopeso r.n.	90,3% (102)
	Macrosoma	6,2% (7)
Líquido amniótico	Normal	96,2% (100)
	Polihidramnios	3,8% (4)
	Oligoamnios	0% (0)
Complicaciones fetales	Muerte fetal	0,9% (1)
	Malformaciones feto	8,5% (10)
	Nudo cordón umbilical	3,8% (4)
Complicaciones maternas	Desgarro perineal	15,1 % (16)
	Preeclampsia	2,8% (3)

Resultados expresados en: % (nº de pacientes). EG: edad gestacional. RN: recién nacido.
Fuente: elaboración propia.

El 95,1% de las pacientes derivadas de obstetricia tomaban suplementación con yodo diaria. El 5,8% (6 gestantes) estaban tratadas con LT4 previamente al embarazo, el 72,8% (83 pacientes) inició tratamiento con LT4 en el embarazo actual, al 27,2% restante (31 pacientes) se les realizó seguimiento con monitorización de hormonas tiroideas y no precisaron LT4 durante la gestación. El 23,3% de las pacientes requirieron tratamiento con sulfato ferroso por ferropenia.

El tratamiento con LT4 se iniciaba más allá del primer trimestre de gestación (≈ 19 semanas), la media de dosis de LT4 de inicio fue de 36,6 mcg/día (mediana 25; DE 22,08), correspondiendo con 0,56 mcg/Kg de peso/día (mediana 0,46). La dosis inicial de LT4 no superó los 50 mcg/día en el 66,2% de las pacientes. El ajuste de dosis se realizaba cada 4-6 semanas durante el seguimiento hasta alcanzar una dosis final media de 44,47 (mediana 37,5; DE 25,93). Véase tabla 7 y figuras 9 y 10.

Tabla 7. Tratamiento con levotiroxina (LT4).

LT4	CLASIFICACIÓN	
Tratamiento LT4	E.G. inicio tto.	18,92 (4,88)
	Dosis LT4 inicial	36,6 (22,08)*
	Dosis LT4 inicial/peso (1ª visita)	0,56 (0,35)*
	Dosis final de LT4	44,47 (25,93)*
Dosis LT4 inicial/día	< 25 mcg	8,1% (7)
	≥ 25 a 50 mcg	58,1% (50)
	≥ 50 a 75 mcg	27,9% (24)
	≥ 75 mcg	5,8% (5)

Resultados expresados como: % (nº de pacientes) en variables cualitativas; media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional. LT4: levotiroxina. Fuente: elaboración propia.

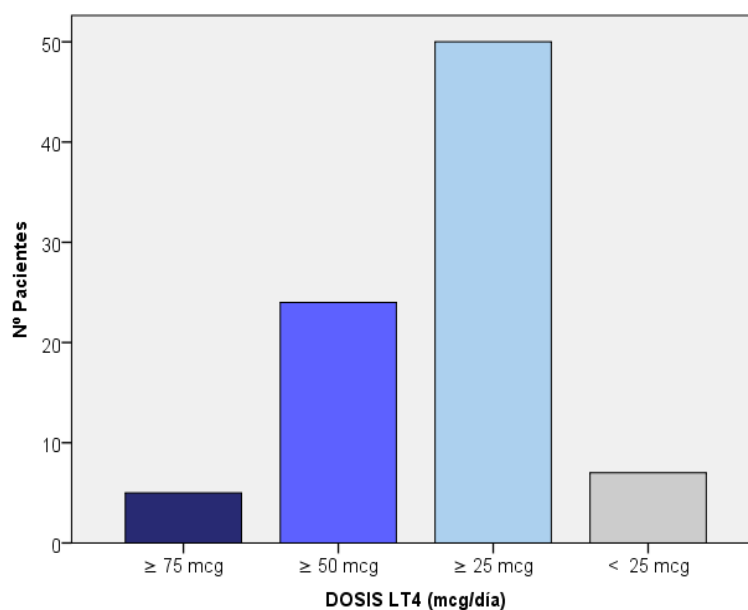


Figura 9. Dosis de tratamiento con LT4 inicial diario. LT4: levotiroxina. Fuente: elaboración propia.

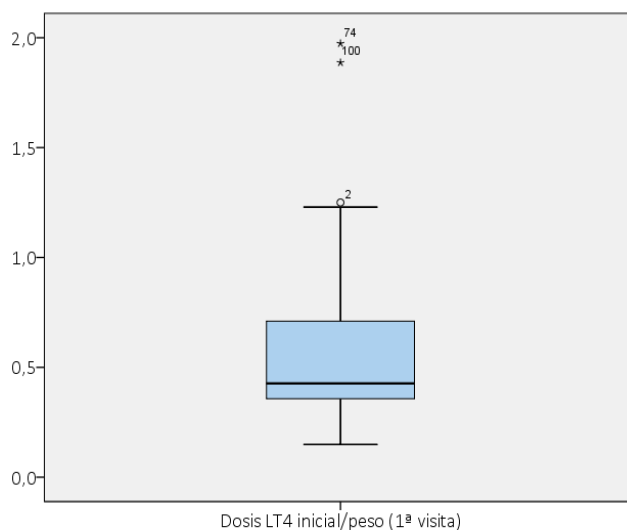


Figura 10. Dosis LT4 inicial/peso (1ª visita). LT4: levotiroxina.
Fuente: elaboración propia.

4.1.2. Parámetros analíticos

La EG de realización de la primera determinación analítica de hormonas tiroideas fue a las 10 semanas de mediana (media 11,92; rango 6,79). La TSH media en esa primera determinación fue de 4,52 $\mu\text{U/ml}$ (rango 3,37), el percentil 25 de la distribución correspondía a una TSH de 2,86 $\mu\text{U/ml}$, el percentil 50 a 3,48 $\mu\text{U/ml}$ y el percentil 75 a 5,17 $\mu\text{U/ml}$. La media de TSH postparto fue de 2,26 $\mu\text{U/ml}$ (DE 1,35), dentro de los límites de la normalidad.

Se realizó el diagnóstico de HTC en 3 pacientes (2,5%), tanto por niveles de TSH > 10 $\mu\text{U/ml}$ como por hipotiroxinemia asociada T4L < 0,1 ng/dl. Ninguna paciente tuvo hipotiroxinemia de forma aislada.

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en la primera determinación analítica fue elevada (28,9% ATAS positivos), destacando más gestantes con positividad para Anti-TPO que para Anti-TG. Véase figura 11 y tabla 9.

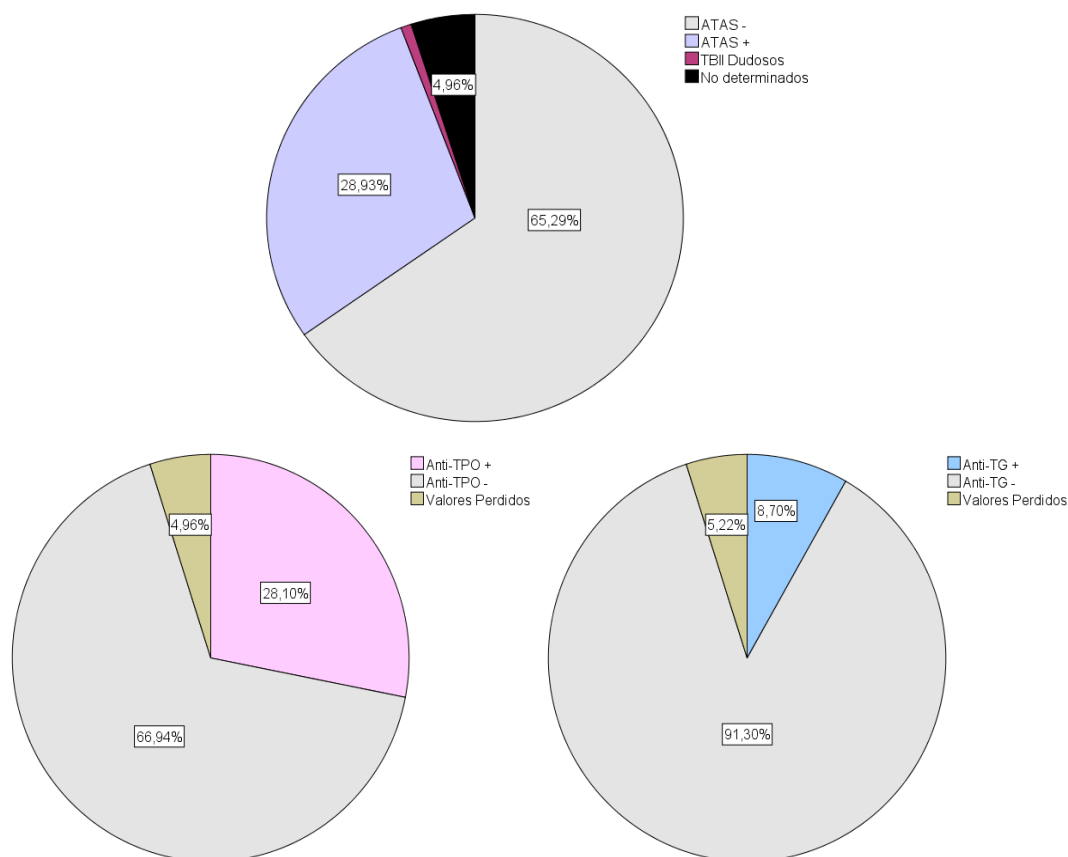


Figura 11. Autoinmunidad tiroidea (ATAS, Anti-TPO, Anti-TG).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Determinaciones analíticas al inicio y final de la gestación.

ANALÍTICA	CLASIFICACIÓN		
1ª Determinación	H. tiroideas	TSH	4,52 (DE 3,37)*
		TSH P25	2,86*
		TSH P50	3,48*
		TSH P75	5,17*
		T4L	1,07 (DE 0,17)
	Hipotiroidismo clínico	TSH > 10 o T4L < 0,1	2,5% (3)
	Autoinmunidad Tiroidea	ATAS +	28,9% (35)
		Anti-TPO +	29,6 % (34); 202,16 (347,42)*
Anti-TG +		8,7% (10); 42,66 (116)*	
Postparto	H. tiroideas	TSH	2,26 (DE 1,35)
		T4L	1,21 (DE 0,33)*

Resultados expresados como: % (nº de pacientes) en variables cualitativas; media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. H. tiroideas: hormonas tiroideas.

Fuente: elaboración propia.

Para facilitar en análisis y descripción de los datos se realizó una división en subgrupos de TSH inicial: 38 pacientes presentaron inicialmente valores de TSH < 3 µU/ml, 30 de 3 (inclusive) a 4 µU/ml, 36 gestantes de 4 a 6 µU/ml, 11 de 6 a 8 µU/ml y

6 pacientes ≥ 8 $\mu\text{U/ml}$. Analizando las variables maternas destaca que el 56,2% de las gestantes de la muestra presentan valores de TSH en la primera determinación inferiores a 4 $\mu\text{U/ml}$ y hasta el 86% menores a 6 $\mu\text{U/ml}$. Véase figura 12.

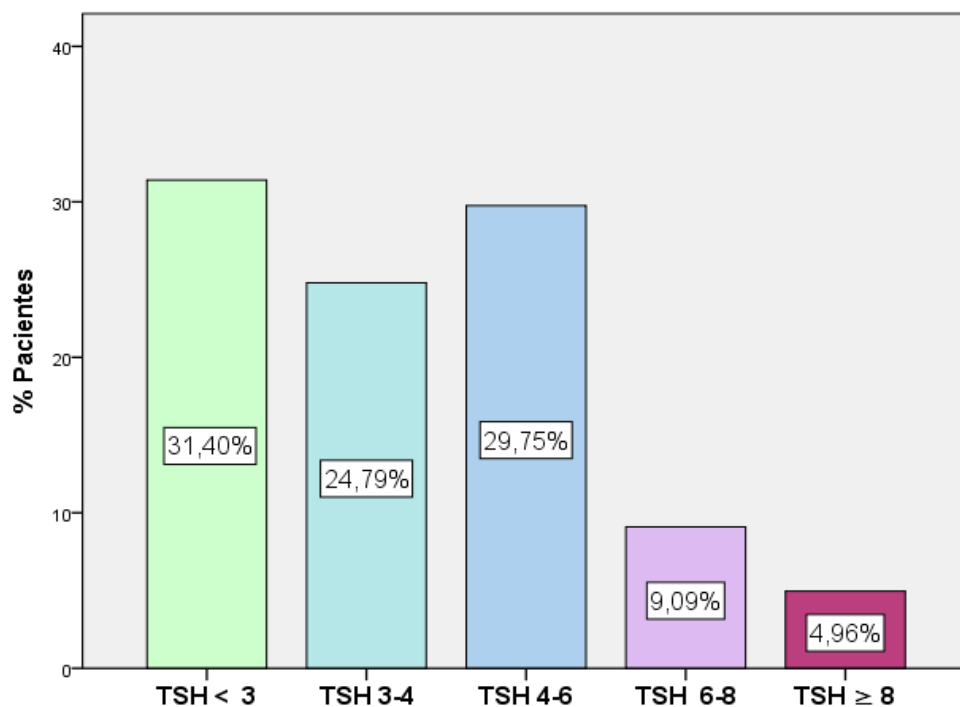


Figura 12. Clasificación de niveles de TSH iniciales en 5 grupos.
Fuente: elaboración propia

4.2. Análisis por subgrupos de TSH en el primer trimestre de gestación.

En relación a la edad materna, y desglosando por intervalos de TSH, se han visto diferencias significativas entre aquellas pacientes de la muestra con TSH entre 3-4 $\mu\text{U/ml}$ y las de TSH entre 6-8 $\mu\text{U/ml}$ ($p=0,057$), probablemente estas diferencias no se hayan producido en otros rangos de TSH porque el número de gestantes en otros grupos no es suficiente para alcanzar la potencia estadística. No se vieron diferencias estadísticamente significativas en relación a los antecedentes obstétricos, al IMC previo a la gestación ($p=0,967$), ni al lugar de residencia habitual ($p=0,695$). Sin embargo, estratificando en dos grupos de TSH inicial (TSH < 8 $\mu\text{U/ml}$ o TSH ≥ 8 $\mu\text{U/ml}$) y comparándolos con el antecedente de aborto se puede observar cómo existe correlación significativa y positiva entre ambas variables ($p=0,012$). Véase figura 13. Es reseñable que de siete pacientes que procedían de la localidad de Tauste, dos tenían niveles iniciales de TSH superiores a 6 $\mu\text{U/ml}$. Véase Anexo II (tablas 8.2.2. y 8.2.3.).

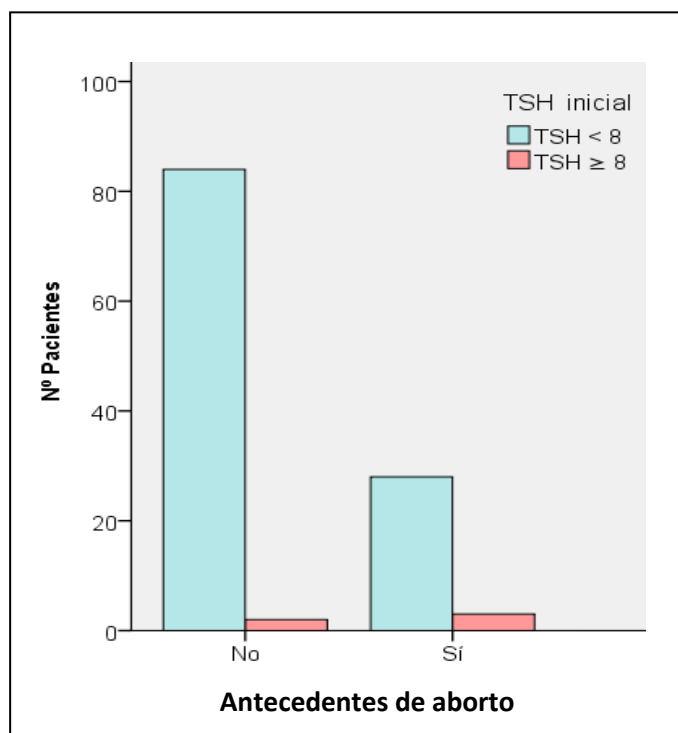


Figura 13. Clasificación TSH inicial (< 8 o ≥ 8) y antecedentes personales de aborto.
Fuente: elaboración propia.

Los antecedentes personales de patología tiroidea, aunque fueron escasos en nuestra muestra (101 pacientes sin patología conocida), se relacionaron con niveles de TSH superiores inicialmente ($p=0,045$). Véase tabla 9. Destacar que la mitad de las pacientes con hipotiroidismo primario diagnosticado previamente a la gestación ($n=10$), tuvieron niveles de $TSH \geq 8 \mu U/ml$ en la primera determinación y que ninguna de las mujeres con TSH inicial $< 3 \mu U/ml$ tenía antecedentes de tiroidopatía conocida. Véase figura 14.

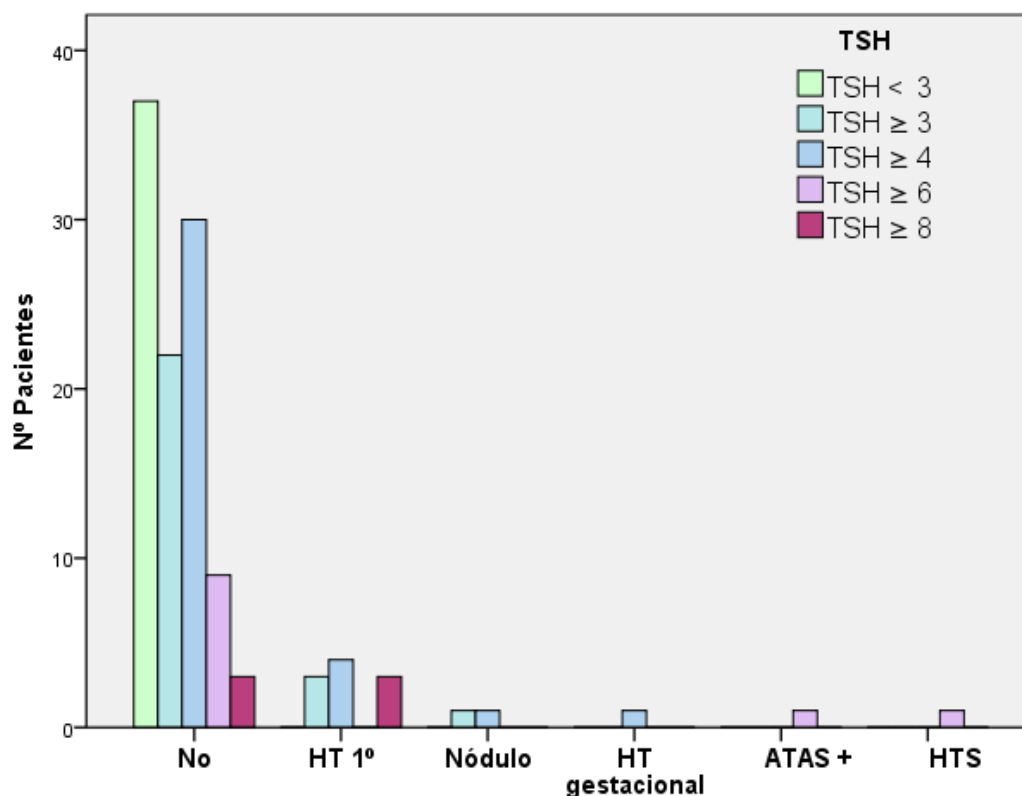


Figura 14. Clasificación de niveles de TSH iniciales y antecedentes personales de tiroidopatías. HT1ª: hipotiroidismo primario. HT gestacional: hipotiroidismo durante la gestación; HTS: hipotiroidismo subclínico. Fuente: elaboración propia.

Entre grupos no se encontró relación entre los niveles de TSH y antecedentes patológicos de diabetes gestacional (DG) ($p=0,432$) u otras patologías como trombofilia, hipertensión arterial o SOP ($p=0,795$). Véase tabla 10. De forma significativa no hubo diferencias entre la aparición de enfermedades intercurrentes durante el embarazo y los niveles iniciales de TSH. El 73,3% de las pacientes ($n= 88$) no presentaron otra patología diferente al HTS durante la gestación. El 17,5% (21 pacientes) tuvieron DG durante el embarazo, sin embargo no se relacionó de forma significativa con el IMC previo ($p=0,562$). Destaca en nuestra muestra que de cuatro casos registrados de HTA, tres pertenecían al grupo de TSH < 3 $\mu\text{U/ml}$. Hubo dos casos de APP ambos en mujeres con TSH superior a 6 $\mu\text{U/ml}$.

Tabla 9. Antecedentes personales de tiroidopatía y TSH inicial.

A.P. TIROIDOPATÍA	TSH*	p
Sin A. P.	3,42 (2,18)	0,045
Hipotiroidismo primario	4,96 (6,59)	
Nodularidad tiroidea	3,59	

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. AP: antecedentes personales. Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Características maternas por subgrupos de TSH.

VARIABLES MATERNAS	TIPO	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	P
Características generales	Edad (años)	31,34 (4,76)	32,13 (6,81)	29,64 (5,11)	26,55 (7,24)	31,00 (8,01)	0,068
	Peso previo	65,87 (11,72)	65,17 (12,21)	63,36 (14,05)	62,7 (14,47)	64,73 (8,26)	0,928
Antecedentes obstétricos	Gestaciones*	1 (1)	1 (1)	0 (2)	0 (1)	1,5 (2)	0,067
	Abortos*	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (1)	1,5 (2)	0,124
	Partos*	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	1 (1)	0,153
	Cesárea*	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,227
Antecedentes tiroidopatía	No	100% (37)	84,6% (22)	83,3% (30)	81,8% (9)	50% (3)	0,003
	HT primario	0% (0)	11,5% (3)	11,1% (4)	0% (0)	50% (3)	
	Nodularidad	0% (0)	3,8% (1)	2,8% (1)	0% (0)	0% (0)	
	HT gestacional	0% (0)	0% (0)	2,8% (1)	0% (0)	0% (0)	
	ATAS+	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,9% (1)	0% (0)	
	HTS	0% (0)	0% (0)	0% (0)	9,1% (1)	0% (0)	
Antecedentes patológicos	No	73% (27)	73,1% (19)	80,6% (29)	81,8% (9)	100% (6)	0,795
	Trombofilia	0% (0)	7,7% (2)	2,8% (1)	0% (0)	0% (0)	
	HTA	2,7% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
	SOP	2,7% (1)	3,8% (1)	8,3% (3)	0% (0)	0% (0)	
	DG	0% (0)	7,7% (2)	5,6% (2)	0% (0)	0% (0)	0,432
Enfermedades intercurrentes	No	73% (27)	73,3% (22)	72,2% (826)	81,8% (89)	66,7% (84)	0,276
	DG	13,5% (5)	16,7% (5)	22,2% (8)	18,2% (82)	16,7% (81)	
	HTA	8,1% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
	APP	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2,8% (1)	0% (0)	
	APP + HTA	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	16,7% (1)	
	Microcal.	0% (0)	3,3% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes) en variables cualitativas; media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. HT primario: hipotiroidismo primario. HT gestacional: hipotiroidismo durante la gestación. HTS: hipotiroidismo subclínico. SOP: síndrome de ovario Poliquístico. DG: diabetes gestacional. APP: amenaza de parto pretérmino. Microcal.: Microcalcificaciones.
Fuente: elaboración propia.

Del análisis de las variables de laboratorio, se desprende una tendencia a niveles de T4L inferiores en la primera determinación analítica en aquellas pacientes con TSH más elevada. En relación a la T4L, se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) entre las pacientes con TSH entre 4-6 $\mu\text{U/ml}$ y aquellas con TSH $\geq 8 \mu\text{U/ml}$.

A nivel global no se observaron diferencias entre subgrupos en relación a los niveles de anticuerpos antitiroideos, sin embargo se aprecia tendencia a un aumento conforme se incrementa la TSH. Véase tabla 11.

Tabla 11. Características analíticas por subgrupos de TSH.

VARIABLES ANALÍTICAS	TIPO	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	P
Generales	B-HCG*	44,66 (43,50)	43,95 (42,42)	48,3 (65,27)	42,04 (66,20)	131,9	0,432
1ª Analítica	E. G. *	10,00 (2,50)	11 (2,5)	10 (6,5)	10,50 (5)	9,50 (2,75)	0,203
	TSH*	2,79 (0,19)	3,33 (0,4)	4,78 (0,99)	6,61 (0,74)	12,57 (15,45)	0,001
	T4L	1,10 (0,11)	0,99 (0,25)	1,14 (0,13)	1,09 (0,089)	0,9 (0,22)	0,021
	AntiTPO*	13,41 (40,88)	13,23 (196,02)	23,6 (163,49)	133,27 (792,24)	252,41 (792,24)	0,335
	Anti-TG*	7,12 (7,23)	8,7 (13,60)	10,27 (19)	11,03 (17,41)	49,73 (330,12)	0,216
Postparto	TSH	2,31 (1,00)	2,20 (0,94)	2,27 (1,48)	2,14 (2,13)	2,56 (2,22)	0,994
	T4L *	1,13 (0,13)	1,12 (0,13)	1,17 (0,19)	1,22 (1,73)	1,28 (0,39)	0,575
	AntiTPO*	39,00 (224,27)	249,92 (751,22)	23,74 (290,14)	843,72 (990,42)	-	0,242
	Anti-TG*	5,75 (19)	10,51 (84)	7,51 (102)	127,99 (180)	-	0,18

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. B-HCG: gonadotropina coriónica humana. EG: edad gestacional.
Fuente: elaboración propia

Importante resaltar cómo las pacientes con niveles superiores de TSH inician tratamiento a una edad gestacional más temprana y reciben dosis de LT4 mayores desde el inicio hasta el final del embarazo.

Aunque el número de pacientes a las que se les recogió el dato de continuación de tratamiento con LT4 postparto fue escaso (n=48), es lo suficientemente importante como para mostrar tendencia a continuar con el tratamiento en aquellas que inicialmente habían tenido TSH más elevadas. Además, resulta importante destacar cómo hasta 48 de las 112 pacientes de la muestra continúan con tratamiento en la primera visita postparto. Véase tabla 12.

Tabla 12. Características relativas al tratamiento con LT4 por subgrupos de TSH.

LT4	TIPO	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	P
Inicio LT4	EG	19,25 (5,01)	20,65 (4,21)	19,06 (5,08)	17,64 (1,8)	13,83 (6,71)	0,038
	Dosis (mcg/ día)*	0 (25)	25 (25)	25 (25)	50 (25)	56,25 (31)	0,001
	Dosis/peso (mcg/Kg)*	0,4 (0,08)	0,37 (0,44)	0,43 (0,44)	0,72 (0,51)	0,82 (0,74)	0,001
Ajuste dosis*		0 (25)	12,5 (50)	50 (38)	50 (75)	75 (63)	0,001
Dosis final*		0 (25)	25 (28,13)	50 (37,50)	50 (37,50)	75 (37,88)	0,001
Postparto*		0 (12,5)	0 (12,5)	0 (31,25)	37,5 (53,13)	56,25 (96,88)	0,110

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional.
Fuente: elaboración propia.

No se vieron diferencias entre los datos ecográficos del 3T o del parto. A pesar de no ser estadísticamente significativo, destacar cómo los hijos de pacientes con TSH ≥ 8 tienen percentiles en la ecografía del 3T superiores a los demás. Véase Anexo II (tabla 8.2.4 y 8.2.5.).

Se compararon variables cualitativas con los niveles de TSH reagrupados en 5 intervalos mediante el test estadístico Chi-cuadrado. Se vieron diferencias significativas entre la asistencia o no a la cita postparto y los niveles de TSH iniciales, de manera que aquellas con TSH más elevadas acudían más a esta revisión. De igual manera, las que presentaban niveles iniciales mayores de TSH continuaban tratamiento con LT4 en el postparto más frecuentemente que las de niveles menores. Véase tabla 13.

Tabla 13. Características postparto por subgrupos de TSH.

POSTPARTO		< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	TOTAL	P
Cita	No	63,2% (24)	30% (9)	33,3% (12)	36,4% (4)	16,7% (1)	41,3% (50)	0,020
	Sí	36,8% (14)	70% (21)	66,7% (24)	63,6% (7)	83,3% (5)	58,7% (71)	
LT4	No	92,3% (12)	90% (9)	62,5% (10)	40% (4)	25% (1)	70,8% (34)	0,021
	Sí	7,7% (1)	10% (1)	37,5% (6)	60% (3)	75% (3)	29,2% (14)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes).
Fuente: elaboración propia.

4.3. Impacto del tratamiento con levotiroxina.

En el análisis entre las variables en función de si recibieron tratamiento con LT4 o no, se han visto pocas diferencias significativas, únicamente destacar, rozando el límite de la significación estadística, la tendencia a mayor edad gestacional al parto en aquellas pacientes en tratamiento sustitutivo ($p=0,055$), así como niveles de TSH iniciales superiores ($p=0,001$). Véanse tablas 14, 15 y Anexo II (tablas 8.2.6 y 8.2.7).

Tabla 14. Características analíticas y tratamiento con LT4.

VARIABLES ANALÍTICAS	CLASIFICACIÓN	SIN TTO	LT4	P
Generales	B-HCG*	78,26 (20,42)	56,37 (54,02)	0,693
1ª Analítica	E. G. *	8 (4,75)	10 (4)	0,636
	TSH*	3,9 (0,59)	4,37 (2,35)	0,001
	T4L	1,06 (0,14)	1,08 (0,17)	0,863
	Anti-TPO*	171,7	18,56 (318,38)	0,116
	Anti-TG*	15,08	9,63 (19,63)	0,594
Postparto	TSH	1,88 (1,21)	2,31 (1,37)	0,398
	T4L*	1,05 (0,29)	1,16 (0,19)	0,216
	Anti-TPO*	332,1	29,78 (501,2)	0,960
	Anti-TG*	76,75	9,21 (95)	0,879

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. B-HCG: gonadotropina coriónica humana. EG: edad gestacional.

Fuente: elaboración propia

Tabla 15. Características del parto y tratamiento con LT4.

VARIABLES PARTO	SIN TTO	LT4	P
E.G. *	39,5 (1)	39,5 (1,75)	0,055
Peso RN (g.)	3205,15 (410,67)	3330,94 (408,53)	0,140
p.H.	7,32 (0,06)	7,3 (0,1)	0,615
Apgar (1 min.)*	9 (2)	9 (0)	0,463
Ganancia peso PP	3,97 (3,41)	3,14 (4,32)	0,751

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional. RN: recién nacido. PP: postparto.

Fuente: elaboración propia.

No se observan diferencias significativas entre el lugar de residencia ($p=0,072$), el IMC inicial ($p=0,399$), los antecedentes familiares de patología tiroidea ($p=0,683$; OR 0,833, IC 95% 0,346-2,003), las enfermedades intercurrentes ($p=0,651$) y la continuación del tratamiento con LT4 en el postparto ($p=0,251$; OR 0,912, IC 95% 0,821-1,012) de las pacientes tratadas durante la gestación respecto a las que no.

El 82,6% de las pacientes en tratamiento con LT4 no tenían antecedentes de patología tiroidea, diez tenían previamente diagnóstico de hipotiroidismo primario, todas ellas fueron tratadas. Sin embargo, y en probable relación con la escasa muestra, no resultaron diferencias significativas estadísticamente ($p=0,305$). Véase Anexo II (tabla 8.2.8).

A pesar de la baja adherencia a la cita postparto, la mayoría de las pacientes que acudían a dicha cita estaban recibiendo tratamiento con LT4. Véanse tabla 16 y figura 15.

Tabla 16. Cita postparto y tratamiento con LT4.

CITA POSTPARTO	SIN TTO	LT4	TOTAL	P	R. (I.C.95%)
No	77,1% (27)	26,7% (23)	41,3% (50)	0,001	9,25 (3,676-23,248)
Sí	22,9% (8)	73,3% (63)	58,7% (71)		

Resultados expresados como: % (nº de pacientes).
Fuente: elaboración propia.

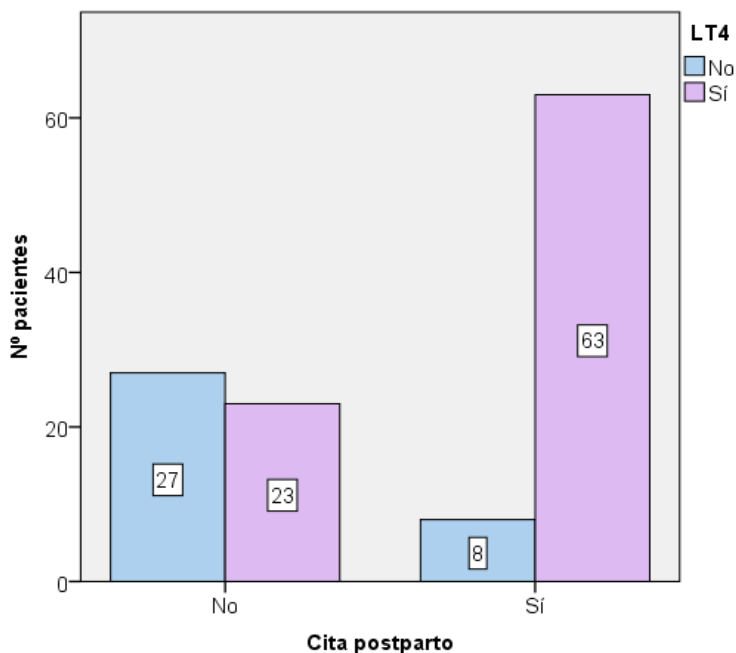


Figura 15. Cita postparto y tratamiento con LT4.
Fuente: elaboración propia.

Ni la presencia de molestias cervicales ($p=0,610$), ni la sintomatología de astenia ($p=0,137$), ni la exploración física tiroidea ($p=0,860$) ni la exploración ecográfica del cuello ($p=0,525$), ni el tratamiento concomitante con otros fármacos ($p=0,539$) se relacionaron con el tratamiento o no con LT4.

Las malformaciones fetales tampoco se asociaron al tratamiento con LT4 ($p=0,980$), ni el tipo de malformación ($P=0,669$). Las características cuantitativas del líquido amniótico (normal, oligoamnios, polihidramnios) ($P=0,83$) o el momento del parto (pretérmino, a término o posttérmino) ($p=0,335$) o el antecedente en la gestación actual de reproducción asistida ($p=0,592$) o el tipo de parto ($p=0,621$) o el motivo de cesárea ($p=0,254$) o las complicaciones obstétricas ($p=0,465$) tampoco se relacionaron con el tratamiento con LT4.

En la figura 16 se observa de forma estadísticamente significativa ($p=0,001$) cómo aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento con LT4 eran precisamente las que partían de valores de TSH inferiores. A partir de una TSH de inicial de $6 \mu\text{U/ml}$ todas

las pacientes fueron tratadas. Sugiriendo que quizá el correcto tratamiento esté evitando complicaciones materno-fetales.

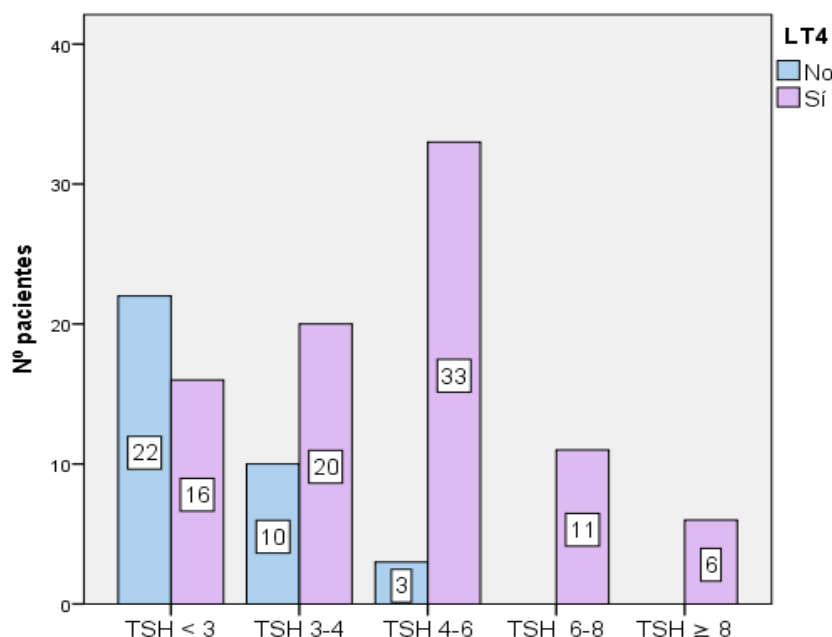


Figura 16. Nivel inicial de TSH y tratamiento con LT4.
Fuente: elaboración propia

Los niveles de TSH relativos a las diferentes analíticas que se realizaron a lo largo del embarazo se compararon con la EG mediante pruebas no paramétricas de varias muestras relacionadas, considerando a TSH y EG como variables apareadas. Podemos observar cómo la primera determinación se realiza en el primer trimestre. Si bien entre la primera consulta de obstetricia y la nuestra pueden pasar varias semanas, llegando muchas pacientes ya en el segundo trimestre de la gestación, donde los objetivos de TSH son más laxos según ATA.

En la tabla 17 podemos comprobar como ya en la tercera determinación de TSH (realizada a las 20 semanas), los niveles de TSH son inferiores a 3 (como recomienda la ATA). Sólo a 13 pacientes se les llegó a hacer la sexta determinación.

Tabla 17. Niveles de TSH en relación a las distintas EG.

NÚMERO DE DET.	E. G. (semanas)*	TSH*	P	P
1ª determinación	9,86 (3,57)	5,25 (3,5)	0,001	0,001
2ª determinación	15,43 (3,43)	4,9 (3,57)	0,002	
3ª determinación	20,29 (3)	2,67 (1,35)		
4ª determinación	25,57 (3)	2,52 (1,42)		
5ª determinación	30,86 (2)	1,72 (1)	0,689	
6ª determinación	36,57 (39)	2,26 (2)		

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional.
Fuente: elaboración propia.

Se determinó mediante correlación de Spearman la relación entre los niveles de TSH en la primera determinación analítica de la gestación y la dosis de LT4 inicial, observándose la existencia de una correlación significativa ($p=0,001$) y positiva (+ 0,635) entre dichas variables, con una R^2 de 0,28 (el 28% de la dosis de LT4 inicial se explica por los valores iniciales de TSH). Véase figura 17.

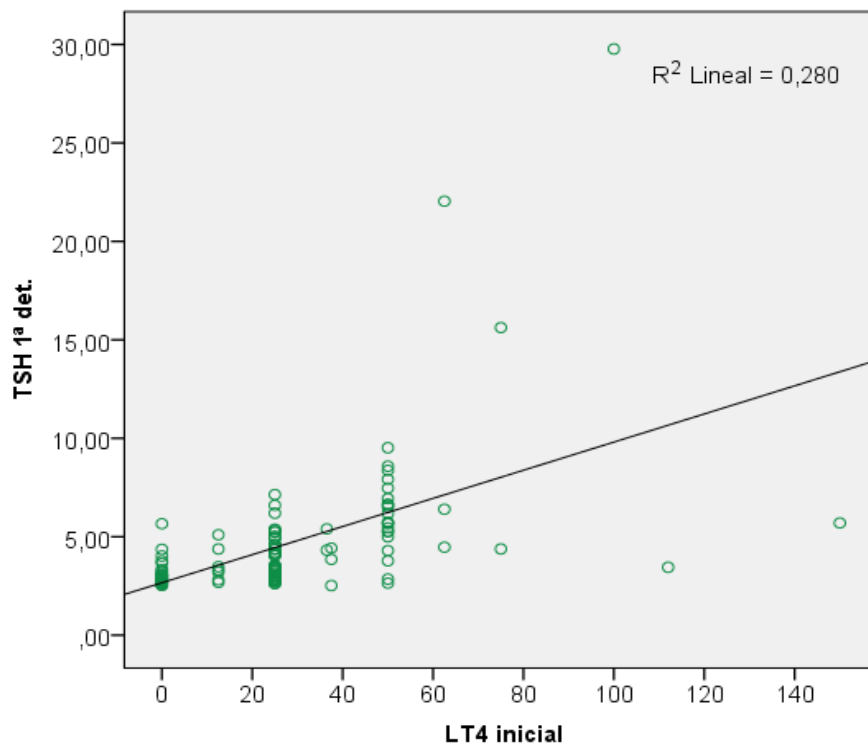


Figura 17. Correlación entre nivel inicial de TSH y tratamiento con LT4.
Fuente: elaboración propia.

4.4. Hipotiroidismo clínico.

Destacar la escasa potencia estadística de los datos que se presentan a continuación por el pequeño tamaño muestral, únicamente tres pacientes cumplían criterios de HTC, ninguna presentaba valores de T4L inferiores a 0,1 ng/dl (criterio ATA) y tres tenían TSH >10 μ U/ml.

Es destacable que dos de las tres pacientes con HTC presentaban antecedentes personales de hipotiroidismo primario y habían padecido abortos previamente, sin embargo sólo una de ellas estaba en tratamiento con LT4 de forma habitual. Ninguna tenía antecedentes familiares de patología tiroidea. Las dosis de LT4 que precisaron las pacientes para alcanzar objetivos fueron superiores a aquellas con HTS. En relación a las complicaciones materno-fetales asociadas, una de las pacientes tuvo DG, ninguna de ellas APP o HTA. Además, en uno de los casos, en concreto la paciente que inició tratamiento

a una EG más tardía (25 semanas) tanto el percentil estándar de la ecografía del 3T, como la EG al parto y el peso del RN fueron inferiores a los límites considerados normales. Ninguna de las pacientes precisó parto mediante cesárea, en uno de los casos se requirió instrumentalización para llevar a cabo el parto por vía vaginal, probablemente en relación a expulsivo prolongado y de forma secundaria el RN tuvo un p.H. al nacimiento con tendencia a la acidosis. Véase tabla 18.

Tabla 18 .Características descriptivas de los casos de hipotiroidismo clínico.

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Características maternas	Edad	26	18	36
	Residencia	Tauste	Zaragoza	Ejea
	IMC habitual	21,34	20,70	23,11
Antecedentes	Familiares	-	-	-
	Personales	Hipotiroidismo 1º	Hipotiroidismo 1º	-
	Abortos	2	2	0
	Reproducción asistida	-	-	-
Clínica	Astenia	-	-	-
	Clínica Local	-	-	-
	EF Tiroides	-	Nodularidad	-
	Ecografía tiroidea	Ø	Tiroides heterogéneo	Normal
Laboratorio (1ª Det.)	EG (semanas)	5	10	9
	TSH (µU/ml)	15,62	29,77	26,81
	T4L (ng/dl)	0,76	0,86	0,89
	ATAS	+	+	+
	Anti-TPO	-	+	+
	Anti-TG	-	+	-
Tratamiento	LT4 habitual (mcg/día)	-	50	-
	Yodo	+	-	+
	EG LT4 nuevo	25	11	13
	Dosis LT4 nuevo	75	100	63
	LT4 inicial/Peso	1,23	1,89	0,97
	Dosis final LT4	75	175	88
	Dosis final LT4/peso	1,23	3,30	1,36
Enfermedades intercurrentes	DG	-	+ (dieta)	-
	APP	-	-	-
	HTA	-	-	-
Ecografía obstétrica	Malformaciones	-	-	-
	Percentil estándar 3T	21	92	77
	Líquido amniótico	-	-	-
Parto	EG parto	36	38	39
	Tipo parto	Vaginal	Vaginal instrumentado	Vaginal
	Complicaciones obstétricas		Expulsivo prolongado	Desgarro perineal
	Peso RN	2520 g	3705	3730
Recién nacido	Apgar 1º	9	8	9
	p.H. RN	Ø	7,23	7,28

EF: exploración física. EG: edad gestacional. LT4: levotiroxina. DG: diabetes gestacional. APP: amenaza de parto pretérmino. RN: recién nacido. PP: postparto.
Fuente: elaboración propia.

Hay diferencias significativas, como era esperable, entre aquellas con TSH > 10 µU/ml y niveles iniciales menores de T4L. También se han encontrado diferencias significativas entre la TSH en la determinación postparto de aquellas pacientes que presentaban TSH >10 µU/ml al inicio de la gestación, siendo menor semanas después de la gestación.

Rozando el límite de la significación estadística, la EG de la primera determinación analítica, en aquellas pacientes diagnosticadas de HTC se realizó antes. También resultó estadísticamente significativa la asociación entre Anti-TG e hipotiroidismo clínico. La dosis inicial y final de LT4 fue superior y se inició de forma más precoz en las pacientes con TSH > 10 μ U/ml. No se observaron diferencias en parámetros relacionados con la edad, IMC materno, antecedentes obstétricos, ecografía fetal ni en lo relativo al parto. Véase tabla 19. Ninguna de las tres pacientes tenía antecedentes familiares de patología tiroidea.

Tabla 19. Determinaciones analíticas durante la gestación. Hipotiroidismo clínico.

TIPO DE HIPOTIROIDISMO	CLASIFICACIÓN	TSH < 10	TSH \geq 10	p
Antecedentes obstétricos	Gestaciones*	0 (1)	1,5 (1)	0,064
	Abortos*	0 (0)	1	0,149
	Partos *	0 (1)	0,5	0,374
	Cesárea*	0 (1)	0	0,712
EG en 1ª det.		10 (2)	9,5 (1)	0,063
Parámetros bioquímicos (1ª Det.)	B-HCG*	48 (60,5)	88,1	0,337
	T4L	1,09 (0,16)	0,84 (0,68)	0,009
	Anti-TPO*	16,24 (150,36)	546,41	0,564
	Anti-TG*	8,76 (16,82)	187,65	0,011
P. bioquímicos PP	TSH postparto	2,32 (1,33)	0,31 (0,38)	0,037
Tratamiento LT4	EG inicio	20 (4)	12	0,390
	LT4 previo*	0 (0)	25	0,414
	LT4 inicio*	25 (25)	81,25	0,001
	LT4 inicio/peso	0,39 (0,31)	1,43	0,007
	Dosis final de LT4*	50 (37,5)	131,5	0,001

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. B-HCG: gonadotropina coriónica humana. EG: edad gestacional. LT4: levotiroxina. Fuente: elaboración propia.

Es destacable que una de las tres pacientes que desarrolló HTC no había ingerido suplementación con yodo previamente a nuestra consulta. Aquellas pacientes con este diagnóstico tomaban más LT4 previamente a la gestación y en el postparto. De las 8 pacientes que precisaron técnicas de reproducción asistida, ninguna de ellas tuvo una TSH > 10 μ U/ml en la 1ª determinación.

Estamos tratando el HTS, como podemos apreciar al no haber diferencias significativas entre las pacientes tratadas con levotiroxina con hipotiroidismo clínico y subclínico. Es importante resaltar cómo dos de las tres pacientes con HTC ya tenían antecedentes personales de tiroidopatías, en concreto de hipotiroidismo de Hashimoto. Además, una paciente de las tres con HTC presentó un expulsivo prolongado, otra tuvo un parto sin complicaciones y de la otra no disponemos de datos del parto. Véase tabla 20.

Tabla 20. Características hipotiroidismo clínico.

TIPO DE HIPOTIROIDISMO	CLASIFICACIÓN	TSH < 10	TSH ≥ 10	p	O.R. (I.C.95%)
Fármacos	Yodo (suplementación)	96% (4)	66,7% (2)	0,020	0,083 (0,006-1,123)
	LT4 previa	3,6% (3)	33,3% (1)	0,016	13,5 (0,942-193,526)
	LT4 pp	26,1% (12)	100% (2)	0,024	1,167 (0,942-1,445)
Autoinmunidad tiroidea	Anti-TPO + inicio	28,6% (32)	66,77% (2)	0,154	2 (0,018-2,284)
	Anti-TG + inicio	8% (9)	33,3% (1)	0,125	0,175 (0,014-2,119)
Gestación actual	DG	17,1% (20)	33,35 (1)	0,465	2,425 (0,210-28,052)
	HTA	2,6% (3)	0% (0)	0,779	0,974 (0,946-1,003)
	APP	0,9% (1)	0% (0)	0,872	0,975 (0,947-1,003)
	LT4	68,6% (81)	100% (3)	0,244	1,037 (0,995-1,081)
	Malformaciones fetales	8,7% (10)	0% (0)	0,593	0,972 (0,942-1,004)
	Reproducción asistida	7,3% (8)	0% (0)	0,628	
Cita PP (asistencia)		58,5% (69)	66,7% (2)	0,776	1,42 (0,125-16,104)

Resultados expresados como: % (nº de pacientes). LT4: levotiroxina. PP: postparto. DG: diabetes gestacional.
 APP: amenaza de parto pretérmino.
 Fuente: elaboración propia.

Las mujeres que tenían antecedentes de hipotiroidismo primario presentaban con más frecuencia TSH > 10 µU/ml durante la gestación. A una de las tres pacientes con HTC se le realizó ecografía tiroidea que fue compatible con tiroiditis autoinmune. Véase tabla 21 y figura 18.

Tabla 21. Características hipotiroidismo clínico.

TIPO DE HIPOTIROIDISMO	CLASIFICACIÓN	TSH < 10	TSH ≥ 10	p
A. personales tiroidopatías	Sin A.P. Tiroidopatías	88,5% (100)	33,3% (1)	0,022
	Hipotiroidismo primario	7,1% (8)	66,7% (2)	
Término de gestación	Pretérmino	4,4% (5)	33,3% (1)	0,080
	A término	91,2% (103)	66,7%(2)	
	Postérmino	4,4% (5)	0% (0)	
Peso al nacimiento	Bajo peso	3,6% (4)	0% (0)	0,847
	Normopeso	90% (99)	100% (3)	
	Macrosoma	6,4% (7)	0% (0)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes). AP: antecedentes patológicos.
 Fuente: elaboración propia.

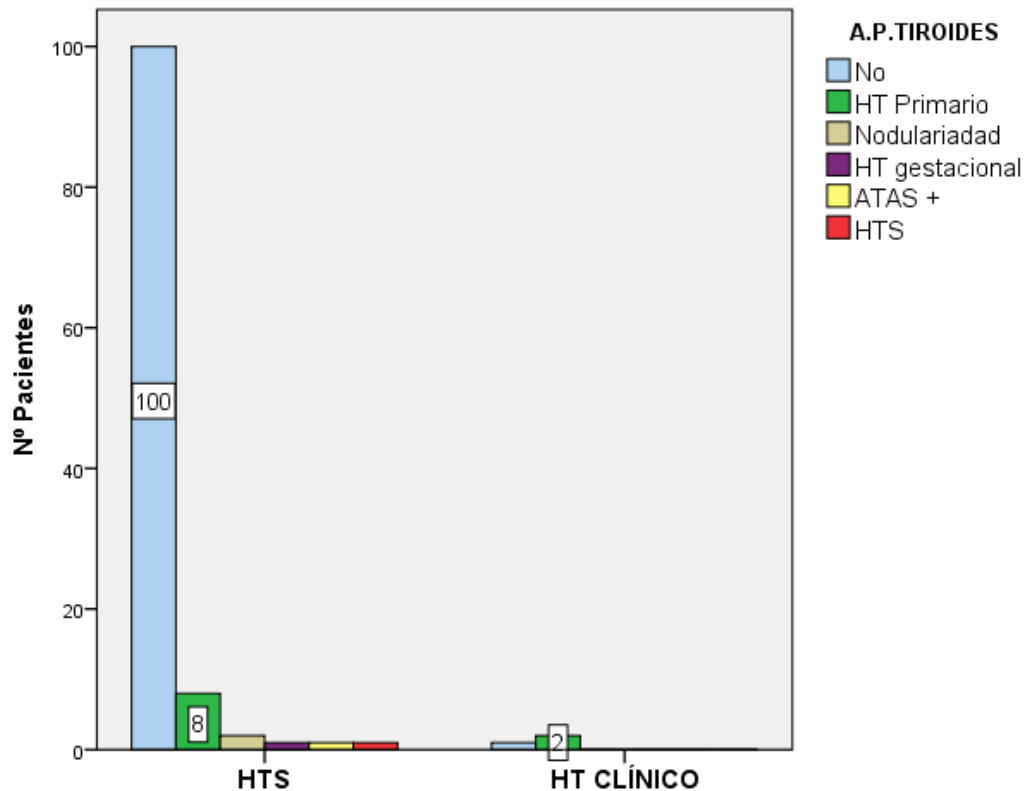


Figura 18. Hipotiroidismo clínico y antecedentes personales de tiroidopatía. HTS: hipotiroidismo subclínico. HT: hipotiroidismo.
Fuente: elaboración propia.

A pesar de no ser estadísticamente significativo ($p=0,080$), se observa una tendencia hacia mayor prevalencia de partos pretérmino en las pacientes con hipotiroidismo clínico. Todas las gestantes diagnosticadas de HTC al inicio de la gestación tuvieron hijos con normopeso al nacimiento (en uno de los casos el peso al nacimiento estaba en el límite inferior de la normalidad) probablemente por influencia del tratamiento con LT4. No se observaron diferencias entre aquellas pacientes con hijos de bajo peso, normopeso o macrosomas en función de HTS o HTC.

4.5. Influencia de la autoinmunidad tiroidea.

El test estadístico correlación de Spearman demostró la existencia de una correlación significativa ($p=0,029$) y positiva (+0,204) entre las variables cuantitativas no paramétricas nivel de TSH en la primera determinación y los niveles de Anti-TPO + en la muestra. A diferencia de lo que ocurrió con los niveles de TSH y Anti-TG + entre los que no se encontró tal correlación ($p=0,625$) Véase figura 19.

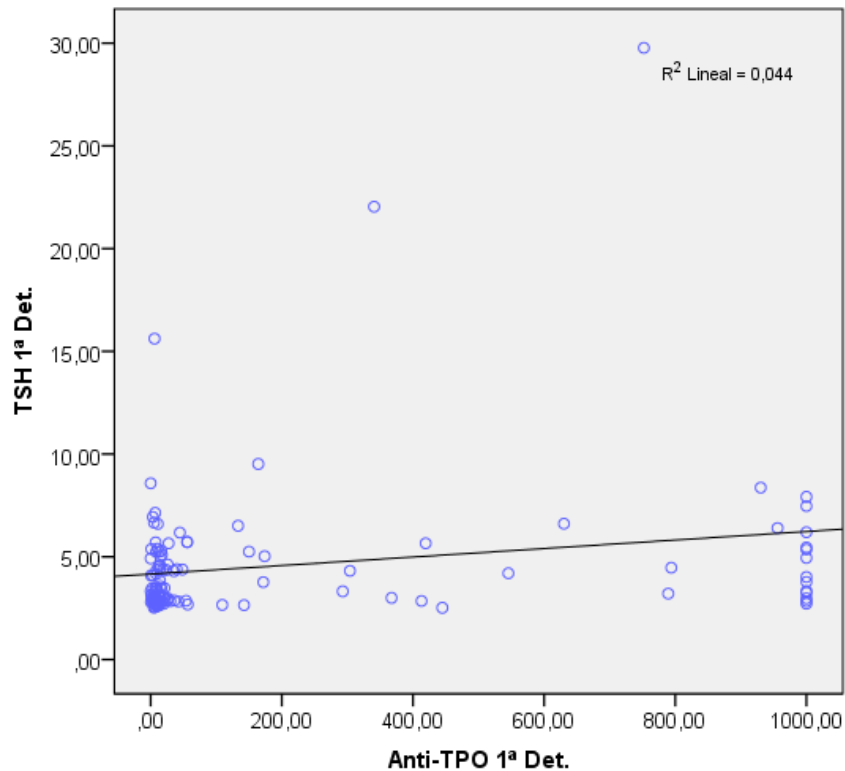


Figura 19 .Correlación: niveles de TSH en 1ª determinación y Anti-TPO +. Det.: determinación.
Fuente: elaboración propia.

No se han visto diferencias entre la autoinmunidad tiroidea al inicio y al final de embarazo realizando comparaciones apareadas de variables normales (T Student para muestras apareadas) ($p=0,394$ Anti-TPO; $p=0,116$ Anti-TG).

4.5.1. Autoinmunidad tiroidea y complicaciones materno-fetales

Estableciendo comparaciones entre las principales complicaciones materno-fetales de la gestación y la autoinmunidad tiroidea (Anti-TPO y Anti-TG) (tabla 22), se pudo comprobar cómo no había relaciones entre ambas, a excepción de la APP y la puntuación Apgar al minuto de vida. Los Anti-TG + se relacionaron de forma desfavorable con la APP ($p=0,036$; OR 0,087; IC 95% 0,005-1,502) y la puntuación Apgar ≥ 7 (1 min) ($p=0,001$; OR 0,042; IC 95% 0,003-0,511) (figuras 20 y 21), sin embargo la escasa muestra de pacientes con los Anti-TG + hace que tengamos que ser cautos en la interpretación de estos resultados.

Tabla 22. Autoinmunidad tiroidea y complicaciones materno-fetales.

COMPLICACIONES MATERNO-FETALES	CLASIFICACIÓN	Anti-TPO (p)	Anti-TG (p)
Pre-gestacionales	Reproducción asistida	0,797	0,345
	Enfermedades intercurrentes	0,521	0,769
Durante Gestación	Diabetes gestacional	0,268	0,759
	HTA gestacional	0,263	0,607
	Malformaciones	0,272	0,811
	Abortos	0,661	0,538
	APP	0,523	0,036
Parto	Parto pretérmino	0,814	0,507
	Complicaciones obstétricas	0,425	0,335
	Apgar ≥ 7 (1 min)	0,866	0,001

APP: amenaza de parto pretérmino. .
Fuente: elaboración propia.

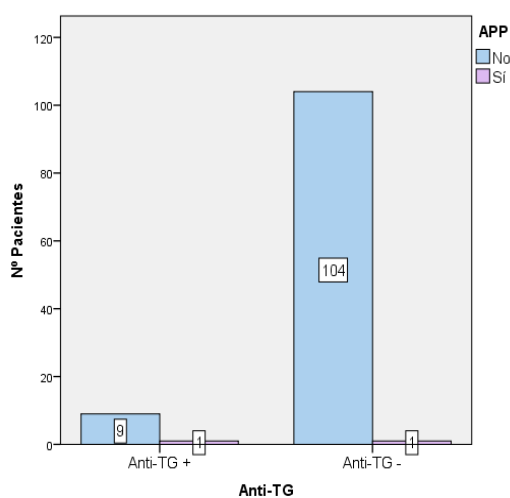


Figura 20. Correlación entre Anti-TG y APP.
Fuente: elaboración propia.

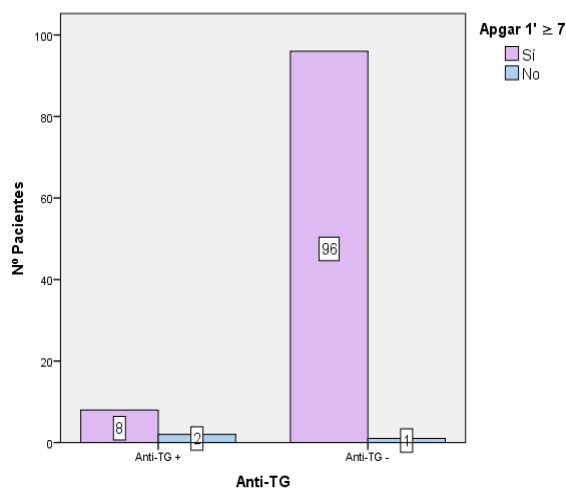


Figura 21. Correlación entre Anti-TG y Apgar ≥ 7 (1 min).APP: amenaza de parto pretérmino.
Fuente: elaboración propia.

4.5.2. Autoinmunidad tiroidea y tratamiento con levotiroxina

Se realizaron comparaciones entre el tratamiento o no con LT4 y la autoinmunidad tiroidea positiva o no, de manera que no se vieron relaciones significativas entre los ATAS ($p=0,342$) y el tratamiento sustitutivo con LT4 ni desglosando la autoinmunidad con los Anti-TPO ($p=0,262$) ni Anti-TG ($p=0,872$). Véase figura 22.

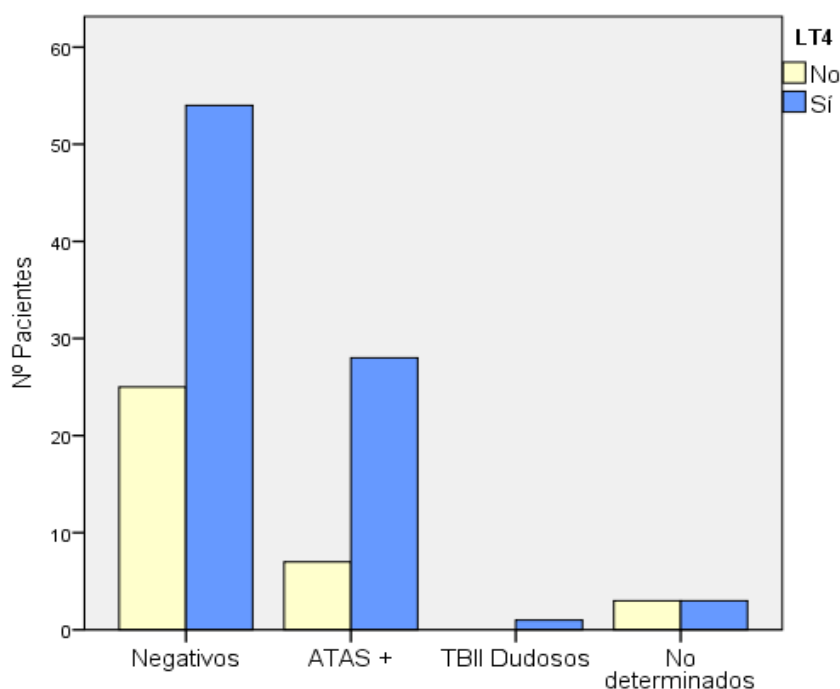


Figura 22. Correlación: autoinmunidad tiroidea en 1ª determinación y LT4 (levotiroxina).
Fuente: elaboración propia.

No se han visto diferencias entre las pacientes con anticuerpos antitiroideos Anti-TPO y las complicaciones materno-fetales en relación al tratamiento sustitutivo con LT4. Véase figura 23 y Anexo II (Tabla 8.2.9).

Sin embargo, los resultados muestran diferencias en relación a los Anti-TG que se resumen a continuación:

En las pacientes con Anti-TG determinada que presentaron durante la gestación enfermedades intercurrentes y que habían recibido tratamiento con LT4 se vieron diferencias ($p=0,002$). Entre aquellas con Anti-TG + ($n=7$) había 4 casos de patología (2 DG, 1 APP, 1 Ig-G rubeola +), frente al grupo de Anti-TG - ($n=76$) que se componía por 58 gestantes sin patología y 18 con alguna enfermedad (12 de ellas con DG). En aquellas pacientes que presentaron APP durante la gestación y que estaban recibiendo tratamiento con LT4 se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,032$) entre las que tenían Anti-TG + ($n=7$) y la de Anti-TG - ($n=76$), con un caso de APP en cada grupo.

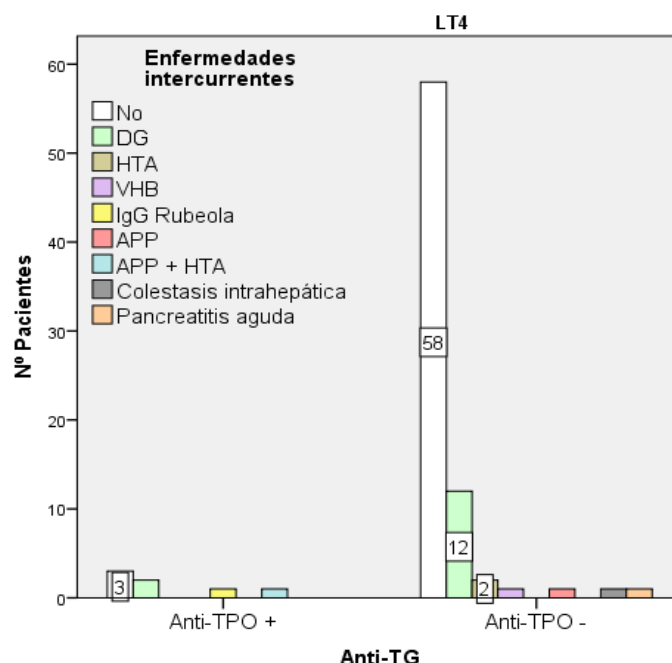


Figura 23. Análisis entre complicaciones materno-fetales, Anti-TPO y LT4. DG: diabetes gestacional. VHB: virus hepatitis B. APP: amenaza de parto pretérmino. Fuente: elaboración propia.

De entre las pacientes con Anti-TG determinada que no recibieron tratamiento con LT4 (n=30), 3 presentaban Anti-TG +, 1 de estos 3 recién nacidos al nacimiento puntuó en Apgar < 7 en el primer minuto de vida (p=0,002). De la misma forma, los pacientes con Anti-TG determinada que sí recibieron tratamiento sustitutivo con LT4 (n=77) presentaron 2 casos de Apgar < 7 en el primer minuto, uno de ellos perteneciente al grupo de Anti-TG + y el otro al de Anti-TG – (p=0,041). Véase tabla 23. A pesar de la significación estadística, clínicamente estos resultados no deberían tenerse en cuenta por la incoherencia clínica y por el tamaño muestral pequeño.

Tabla 23. Comparación entre Anti-TG y complicaciones materno-fetales en función LT4.

COMPLICACIONES MATERNO-FETALES	ANTI-TG	NO TTO.	LT4
Pre-gestacionales	Reproducción asistida	0,543	0,465
Durante gestación	Enfermedades intercurrentes	0,907	0,002
	DG	0,430	0,387
	HTA gestación	0,790	0,664
	Malformaciones fetales	0,639	0,587
	Aborto	0,389	0,716
Parto	APP		0,032
	Parto pretérmino	0,632	0,244
	Complicaciones obstétricas	0,632	0,244
	Apgar ≥ 7 (1 min)	0,002	0,041

DG: diabetes gestacional. APP: amenaza de parto pretérmino. Fuente: elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

5.1. Características generales de la muestra

Las pacientes seleccionadas mediante cribado universal fueron aquellas que siguiendo las recomendaciones de la ATA y de nuestras sociedades nacionales presentaban concentraciones de TSH durante el primer trimestre (0-12 semanas de gestación) superiores a 2,5 $\mu\text{U/ml}$, independientemente de los niveles de T4L (6,7).

A pesar de que la recomendación general es utilizar, siempre que estén disponibles, valores de referencia propios, de que en nuestro país ya se han publicado diferentes puntos de corte de TSH en el primer trimestre (Sevilla 4,49 $\mu\text{U/ml}$ (7); Oviedo 4,14 $\mu\text{U/ml}$ (27); Cartagena 3,71 $\mu\text{U/ml}$ (28); El Bierzo 3,595 $\mu\text{U/ml}$ (29)) pertenecientes a distintas regiones (7) y tenemos datos concretos de población aragonesa (TSH en 2,6 $\mu\text{U/ml}$) (8), se decidió seguir los criterios de la ATA.

Los motivos principales que nos llevaron a no continuar con los calculados para nuestra comunidad autónoma fueron: el desconocimiento de la nutrición yódica de esas gestantes en el momento de la realización de dicho estudio, la muestra de pacientes pertenecientes a otro sector sanitario con características demográficas diferentes al nuestro y los cambios migratorios (diferencias étnicas) de los últimos años que harían necesaria una reevaluación de los valores establecidos.

Actualmente se está llevando a cabo en Aragón por parte del grupo de tiroides de la SADEN (Sociedad Aragonesa de Endocrinología y Nutrición) un estudio sobre la función tiroidea y el estado nutricional de yodo en mujeres gestantes de la comunidad, con la finalidad de establecer el estado de nutrición yódica de esta población. Probablemente éste y estudios posteriores contribuyan a evitar el sobrediagnóstico actual de HTS y su consecuente sobretratamiento, estableciendo niveles de TSH por encima de los cuales las mujeres pudieran presentar resultados obstétricos desfavorables y la terapia con LT4 pudiese prevenirlos (9). Estudios similares españoles ya publicados, con control de yoduria, muestran puntos de corte para TSH superiores a la recomendación genérica (Cataluña 4,75 $\mu\text{U/ml}$ (30) y Jaén 4,18 $\mu\text{U/ml}$ (31).

Los resultados de nuestro estudio en relación al estilo de vida muestran hábitos tanto de dieta, ejercicio como de tóxicos poco saludables. Se han realizado pocas frecuencias de consumo de alimentos semanales por el tiempo limitado de las consultas. Sin embargo, los datos son suficientes para reflejar la tendencia en

relación a la nutrición yódica: desconocemos el consumo de sal yodada (principal fuente de yodo de la dieta), el consumo de lácteos medio cubriría las recomendaciones nutricionales (3-4 raciones diarias) para el embarazo y el consumo de pescado es escaso, todo ello concordante con otros estudios españoles sobre calidad nutricional de mujeres embarazadas (32). El IMC previo a la gestación de las pacientes de nuestra muestra es superior al obtenido en otros estudios similares con gestantes sanas, 37% sobrepeso-obesidad frente al 27,9% de la población Canaria (32).

5.1.1. Características clínicas

Los antecedentes tanto familiares (34,8%) como personales de patología tiroidea (21,5%) en nuestra muestra no fueron despreciables. El 43,2% de las gestantes eran primíparas con edad media de 30,58 años (DE 5,95), similar a la edad media española (33).

La elevada edad materna podría estar en relación con el 27,1% de abortos previos al embarazo actual y el 7,1% de necesidad de técnicas de reproducción asistida. En el análisis desglosado por intervalos de TSH, se han visto diferencias significativas entre aquellas pacientes de la muestra con TSH entre 3-4 $\mu\text{U/ml}$ que tenían mayor edad respecto a las de TSH entre 6-8 $\mu\text{U/ml}$ que eran más jóvenes ($p=0,057$), en contra de los estudios publicados hasta ahora en los que la edad materna superior a 30 años ya se considera factor de riesgo de HTS (6,16,34).

Clínicamente predominaba el estado asintomático de las pacientes, lo que nos hubiese llevado a un infradiagnóstico de la enfermedad en el caso de no haber realizado cribado universal (11). El 13,8% de las pacientes presentó alteraciones en la exploración tiroidea por palpación (16 mujeres), en 38 gestantes se realizó ecografía tiroidea que resultó patológica en 12 casos, sugiriendo que el criterio clínico utilizado hasta ahora para la decisión de indicación de dicha prueba parece ser el más adecuado.

Las prevalencia de enfermedades intercurrentes durante la gestación fue escasa, a excepción de la diabetes gestacional.

El 17,5% de las pacientes fueron diagnosticadas de DG durante el embarazo, cifra superior a la media nacional en pacientes embarazadas sin HTS (8,2%) (35). Probablemente como consecuencia del comienzo del embarazo ya con sobrepeso u obesidad (36) y por la influencia del HTS en la diabetes gestacional como demuestra el metanálisis de *Gong et al.*, OR de 1,558 (IC 95%; 1, 292-1,877; $p< 0,001$) (37).

En nuestro estudio únicamente se registró un caso de muerte fetal en la semana 26 (TSH inicial de 7,57). En otras publicaciones el riesgo de pérdida fetal es más elevado (RR 2.01; IC 95% 1,66-2,44) (9), lo que probablemente se relacione con el inicio tardío del seguimiento por nuestra parte, casi en el 2T de gestación y con el tratamiento sustitutivo.

No se registró ningún caso de abrupcio placentae ni de rotura prematura de membranas, a pesar de que otros estudios relacionan el HTS con el aumento del riesgo relativo de ambas situaciones (RR 2,14; IC 95% 1,23-3,70 y RR 1,43, IC 95% 1,04-1,95 respectivamente) (9).

De igual manera, aunque múltiples estudios han encontrado asociación del HTS con mayor riesgo de padecer otras complicaciones materno-fetales (9) como parto pretérmino, hipertensión gestacional, preeclampsia, abrupcio placentae, rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, baja puntuación Apgar o muerte fetal (1–4), en nuestro estudio estas complicaciones han sido escasas, siendo importante señalar que gran parte de las pacientes estaban tratadas y conseguían en pocas semanas los objetivos ATA recomendados.

Tampoco ha habido relación estadísticamente significativa entre los niveles de TSH y la necesidad de reproducción asistida ($p=0,687$), probablemente por tratarse en la mayoría de los casos, excepto 3, de HTS; la hipertensión arterial durante la gestación ($p=0,064$); las malformaciones ($p=0,133$) o amenaza de parto pretérmino ($p=0,362$). Todo ello en concordancia con estudios que no atribuyen efectos adversos materno-fetales del HTSD (38).

La evidencia científica acerca de los problemas en el neurodesarrollo cerebral de la descendencia en pacientes con déficits de yodo (39), ha permitido una gran concienciación preventiva, de ahí que en nuestra muestra hasta el 95,1% la tomaban diariamente.

El 5,8% de las gestantes estaban tratadas con LT4 previamente al embarazo, el 72,8% inició tratamiento con LT4 en el embarazo actual y al 27,2% restante se les realizó seguimiento con monitorización de hormonas tiroideas, sin llegar a precisar LT4 durante la gestación.

5.1.2. *Parámetros analíticos*

Teniendo en consideración que la EG de realización de la primera determinación analítica de hormonas tiroideas fue a las 10 semanas de mediana y que transcurren unas semanas hasta la revisión por Endocrinología, las pacientes que precisan tratamiento probablemente se beneficiarían de un cribado aún más precoz (cribado a las 9 semanas e inicio de tratamiento a una EG de 10 semanas según recomendaciones de SEGO y SEEN) o idealmente preconcepcional.

La media de TSH en la primera determinación fue de 4,52 $\mu\text{U/ml}$, con un percentil 50 de la distribución en 3,48 $\mu\text{U/ml}$, alcanzándose una TSH postparto de 2,26 $\mu\text{U/ml}$, considerándose todos estos datos compatibles con la normalidad para población no embarazada. Además, nuestros resultados comprobaron cómo ya en la tercera determinación de TSH (realizada a las 20 semanas), los niveles eran inferiores a 3 $\mu\text{U/ml}$, cumpliéndose objetivos de ATA en 2T. (6).

Resaltar del análisis por subgrupos que el 56,2% de las gestantes de la muestra presentaron valores de TSH en la primera determinación inferiores a 4 $\mu\text{U/ml}$, lo que según VR de otras localidades (Cataluña, Jaén, Oviedo, Sevilla) estaría incluido dentro de la normalidad para población gestante.

5.2. **Análisis por subgrupos de TSH en el primer trimestre de gestación**

De los resultados se desprende una tendencia a niveles de T4L inferiores en la primera determinación analítica en aquellas pacientes con TSH más elevada, existiendo diferencias entre subgrupos de pacientes con TSH entre 4-6 $\mu\text{U/ml}$ y aquellas con TSH ≥ 8 $\mu\text{U/ml}$ ($p=0,014$).

No se vieron diferencias estadísticamente significativas por subgrupos de TSH en relación a antecedentes obstétricos, IMC previo a la gestación ($p=0,967$), ni al lugar de residencia habitual ($p=0,695$). Es reseñable que de siete pacientes que procedían de la localidad de Tauste, dos tenían niveles iniciales de TSH superiores a 6 $\mu\text{U/ml}$, por lo que el estudio de yoduria de pacientes de esa localidad podría darnos mucha información. Sin embargo, estratificando en dos grupos de TSH inicial (TSH < 8 $\mu\text{U/ml}$ o TSH ≥ 8 $\mu\text{U/ml}$) y comparándolos con el antecedente de aborto se puede observar cómo existe correlación significativa y positiva entre ambas variables ($p=0,012$).

Los antecedentes personales de patología tiroidea presentes en 25 pacientes, se relacionaron con niveles de TSH superiores inicialmente ($p=0,045$). Además, la mitad de las pacientes con antecedentes de hipotiroidismo primario tuvieron niveles de TSH \geq

8 μ U/ml en la primera determinación. Sugiriéndose, tal y como dice la literatura, que el antecedente de patología tiroidea, especialmente el de hipotiroidismo primario, supone un riesgo añadido de presentar hipotiroidismo durante la gestación (34). Estos resultados en relación a la elevada prevalencia de TSH elevada en pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo de Hashimoto podrían relacionarse con una deficiencia del sistema en cuanto a la prevención secundaria de estas mujeres.

Entre grupos no se encontró relación entre los niveles iniciales de TSH y antecedentes patológicos de diabetes gestacional (DG) ($p=0,432$) u otras patologías previas, ni en relación a la aparición de enfermedades intercurrentes. Es reseñable que en la muestra, de 4 casos registrados de HTA, 3 pertenecían al grupo de TSH $< 3 \mu$ U/ml, por lo que probablemente no fuera muy importante la influencia del HTS en estos casos de HTA. Sin embargo, los dos casos de APP sucedieron ambos en mujeres con TSH superior a 6 μ U/ml.

No se vieron diferencias entre los datos ecográficos del 3T o del parto, aunque se observa una tendencia a percentiles en ecografía del 3T superiores en hijos de madres con TSH ≥ 8 en el 1T de gestación, lo que pudiera deberse a una mayor intensificación terapéutica.

La conciencia de enfermedad y la propia patogenia probablemente se hayan relacionado con la mayor continuación del tratamiento con LT4 en el posparto y mayor asistencia a la cita postparto en aquellas con niveles iniciales mayores de TSH.

Destacar que la mitad de las pacientes con hipotiroidismo primario diagnosticado previamente a la gestación ($n=10$), tuvieron niveles de TSH $\geq 8 \mu$ U/ml en la primera determinación, lo que sugiere que no se está realizando de forma adecuada la prevención secundaria ni la preparación preconcepcional. Por otra parte, ninguna de las mujeres con TSH inicial $< 3 \mu$ U/ml tenía antecedentes de tiroidopatía conocida.

5.3. Influencia de la autoinmunidad tiroidea

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en la primera determinación analítica fue elevada (28,9% ATAS positivos) en relación a la población aragonesa general (14,77%) (8), a expensas sobretodo de positividad para Anti-TPO. 34 gestantes presentaban Anti-TPO + y 10 Anti-TG +, únicamente una paciente con Anti-TG + tenía Anti-TPO -.

A nivel global se observa una tendencia hacia el aumento de los niveles de TSH conforme se incrementan las cifras de autoinmunidad tiroidea positiva. No se vieron

diferencias entre los títulos de autoanticuerpos Anti-TPO y Anti-TG al inicio y al final del embarazo.

En relación a los efectos adversos relacionados con la autoinmunidad tiroidea, los Anti-TG se han asociado a eventos como la APP y la menor puntuación Apgar al primer minuto de vida, al igual que sucede en otros trabajos en los que se compararon las complicaciones materno-fetales con el tipo de autoinmunidad tiroidea positiva. Chen *et al.* (2015) en su estudio asociaron ciertas complicaciones como rotura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento más a los Anti-TG que a los Anti-TPO (40). Sin embargo, la escasa muestra de pacientes (n=10) con Anti-TG + en nuestro estudio nos llevan a ser precavidos en la interpretación de estos datos, siendo su consideración importante para plantear futuras investigaciones con muestras poblacionales mayores.

Por otra parte, y en contra de la evidencia científica publicada hasta ahora, no se han visto diferencias significativas estadísticamente entre la autoinmunidad tiroidea, especialmente los Anti-TPO y abortos o partos pretérmino (41). Tampoco en la influencia positiva del tratamiento con LT4 dichas complicaciones (15), lo que concuerda con las publicaciones que ponen en duda la recomendación de tratamiento con LT4 en gestantes eutiroideas con autoinmunidad tiroidea positiva (11).

5.4. Impacto del tratamiento con levotiroxina

El carácter asintomático del HTS sugiere que el criterio clínico utilizado para el tratamiento del HTS en nuestra muestra se basa en el cribado universal y cumplimiento de criterios analíticos ATA (6).

Los resultados comprobaron cómo las pacientes con niveles superiores de TSH iniciaron tratamiento con LT4 a una edad gestacional más temprana y recibieron dosis mayores desde el inicio hasta el final del embarazo, insinuando una correcta indicación terapéutica.

El momento de inicio del tratamiento se demora en relación a lo recomendado por sociedades como SEGO y SEEN. En nuestro estudio a las 18,92 semanas de gestación (DE 4,88), frente a las 10 semanas recomendadas. Estos resultados se podrían interpretar como dificultades en la derivación temprana a nuestras consultas o criterio clínico de actitud inicial expectante en aquellas con TSH cercanas a la normalidad (>30% de las gestantes nivel de TSH inicial inferior a 3 μ U/ml). Sin embargo, este retraso terapéutico podría comprometer la salud materno-fetal.

A pesar de que las dosis de LT4 iniciales eran bajas en comparación con las utilizadas en población general (36,6 mcg/día; 0,56 mcg/Kg peso/día), todas las pacientes estaban dentro de objetivos de TSH ya en la tercera determinación analítica.

En cuanto a los eventos adversos materno-fetales, no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con LT4 frente al que no requirió tratamiento, lo que concuerda con la escasa evidencia disponible de que el tratamiento con LT4 en pacientes con HTS mejore los resultados materno-fetales (9). Por ejemplo, un estudio en el que participaron 750 mujeres durante el 1T de gestación comprobó mayor riesgo de aborto en aquellas que presentaban HTS frente a las eutiroideas (RR 1,75; IC 95% 1,12-2,73). Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas entre aquellas pacientes con HTS que habían recibido tratamiento con LT4 frente a las que no en relación a las variables: aborto, parto prematuro, hipertensión gestacional, bajo peso al nacer, baja puntuación en la escala Apgar (Wang et al., 2012). Por otra parte, en nuestra muestra se observó una tendencia a mayor edad gestacional al parto en aquellas pacientes en tratamiento sustitutivo ($p=0,055$) y mayor percentil estándar en la ecografía obstétrica del 3T de las que partían de TSH más elevada, lo que iría a favor de la reducción de prematuridad y bajo peso al nacimiento en pacientes tratadas. Se conoce que el tratamiento del HTS subóptimo o insuficiente se ha relacionado con bajo peso para la edad gestacional, pero no con mayor tasas de cesáreas, ni admisiones en UCI neonatal, ni hipertensión ni diferencias en el cociente intelectual de la descendencia (11). En nuestra muestra se optimizó el tratamiento en todas las gestantes, llegando a alcanzar objetivos ATA ya a las 20 semanas de embarazo.

Los resultados de nuestro estudio no mostraron relación entre el tratamiento con LT4 y la autoinmunidad tiroidea positiva, lo que correlaciona con la evidencia científica actual que considera insuficientes los estudios realizados hasta el momento para establecer una recomendación (11).

Es destacable que 48 de las 112 gestantes, continuaban en tratamiento sustitutivo con LT4 en la primera visita postparto, realizada a las 7,86 semanas de media posteriores al parto (DE 5,36).

5.5. Hipotiroidismo clínico

La potencia estadística de los resultados obtenidos en relación al HTC es escasa ya que en nuestro estudio sólo tres pacientes presentaron cifras de TSH >10 μ U/ml.

Destacar que dos de las pacientes presentaban etiología autoinmune del hipotiroidismo, causa más frecuente de HTC en países desarrollados, tanto en

población general como en gestante (5). Se observó asociación entre autoinmunidad antitiroidea (Anti-TG) de aquellas embarazadas con HTC respecto a las que tenían HTS.

En relación a las complicaciones materno-fetales, comprándolas con las publicadas en la literatura, dos de las pacientes con hipotiroidismo primario como antecedente habían presentado abortos previamente (34).

En la gestación actual una de las pacientes tuvo DG, en un artículo reciente demuestra esta asociación entre la DG y el HTC ($p < 0,001$; OR 1,892; IC 95% 1,679 - 2.132;) (37).

Se observó una tendencia a mayor presencia de parto pretérmino y bajo peso al nacimiento en las pacientes con HTC frente a las de HTS, tal y como señala la literatura científica que relaciona el hipotiroidismo clínico con resultados obstétricos adversos, sin embargo existen discrepancias en el HTS (7).

Ninguna de ellas presentó APP o HTA, resultado similar al estudio de casos y controles publicado por Hirsch *et al.* (2013) en el que no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones relacionadas con la gestación entre las pacientes con HTC y un grupo control eutiroideo (5).

Además, en uno de los casos, la paciente que inició tratamiento a una EG más tardía (25 semanas) tuvo tanto el percentil estándar de la ecografía del 3T, como la EG al parto y el peso del RN inferior a los límites considerados normales, de forma concordante con la literatura científica (2).

La paciente que no estaba recibiendo suplementación con yodo tenía el antecedente de dos abortos. Se desconoce su estado de yodonutrición actual (probablemente insuficiente para su estado de gestación) y el que presentaba en el momento de los abortos, así como si recibió suplementación en embarazos previos. En este caso, tanto el antecedente personal de hipotiroidismo autoinmune como el posible déficit de yodo han podido influir en estos eventos.

Probablemente como consecuencia de la implantación en España del cribado universal el tratamiento con LT4 se inició de forma más precoz en las pacientes con TSH $> 10 \mu\text{U/ml}$.

Las diferencias encontradas en los niveles de TSH menores en la determinación postparto de aquellas con TSH $> 10 \mu\text{U/ml}$ al inicio de la gestación podría explicarse por

la mayor incidencia de tiroiditis postparto en aquellas con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto (42) o por la mayor exigencia terapéutica en estas gestantes.

5.6. Limitaciones y fortalezas del estudio

Las principales limitaciones del estudio han sido las propias de los estudios retrospectivos, destacando que la información fue recogida de los datos de la historia clínica, con la pérdida de información útil que ello conlleva (omisión de datos). Así como la falta de comparación con controles sanos, gestantes sin hipotiroidismo subclínico, no visitadas en nuestras consultas de Endocrinología.

Otra de las limitaciones ha sido la variabilidad en el momento de determinación de la TSH del primer trimestre (tratamientos demorados, distintos objetivos de TSH en función del trimestre de gestación), el pequeño tamaño muestral de pacientes que fueron tratadas con levotiroxina, el desconocimiento de la nutrición yódica de nuestra población (EUY), la pequeña representación de complicaciones materno-fetales en nuestra muestra (poca potencia estadística).

Por otra parte, las principales fortalezas del estudio serían el tamaño muestral aceptable, las múltiples variables recogidas que facilitan la adecuada caracterización de la muestra y la posibilidad de comparación de los datos expuestos con controles sanos gestantes en futuras investigaciones.

6. CONCLUSIONES

La elevada prevalencia de antecedentes familiares y personales de patología tiroidea y el carácter asintomático del HTS hace que en nuestro medio el cribado universal resulte coste-eficaz, de especial importancia en la detección de hipotiroidismo clínico.

El diagnóstico de HTC, que se ha asociado a autoinmunidad tiroidea positiva, no presenta una elevada prevalencia. A pesar de ello, las complicaciones asociadas (aborto, diabetes gestacional, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento) ya justifican el abordaje sanitario actual. De nuestros resultados se desprende que debemos tomar medidas para evitar la desinformación, invirtiendo en prevención secundaria y tratamiento preconcepcional de aquellas pacientes con antecedentes de hipotiroidismo primario previo.

El HTS en nuestro estudio se ha asociado a escasas enfermedades intercurrentes durante la gestación o complicaciones materno-fetales, resaltar la diabetes gestacional, con probable implicación en su patogenia del sobrepeso-obesidad y la APP que sucedió en pacientes con los niveles más elevados de TSH.

La autoinmunidad tiroidea, muy prevalente en nuestra muestra, se ha relacionado con mayores niveles de TSH inicial, pero sin relacionarse con más efectos adversos.

El tratamiento con levotiroxina en nuestro estudio no ha demostrado disminución de las complicaciones materno-fetales respecto a las no tratadas, aunque no podemos obviar que las pacientes tratadas normalizaban niveles de TSH rápidamente, que las no tratadas partían de niveles de TSH bajos y que no se han establecido grupos control de gestantes sanas, lo que probablemente haya influido en nuestros resultados. Destacar que la paciente con HTC que inició tardíamente el tratamiento tuvo parto pretérmino y bajo peso al nacimiento. Por otra parte, no se ha observado influencia positiva del tratamiento en relación a las complicaciones en pacientes con autoinmunidad positiva.

Son necesarios estudios prospectivos y controlados para definir un punto de corte a partir del cual el diagnóstico de HTS se relacione con problemas materno-fetales en nuestra población y el tratamiento con levotiroxina demuestre beneficios y seguridad materna y fetal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702–55.
2. Carney, Leo A.; Quinlan, Jeff D.; West JM. Thyroid Disease in Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;89:273–8.
3. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(3):322–5.
4. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):44–8.
5. Hirsch D, Levy S, Nadler V, Kopel V, Shainberg B, Toledano Y. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol [Internet].* 2013;169(3):313–20.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–125.
7. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semer - Med Fam [Internet].* 2015;41(6).
8. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores JL, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BioMed Cent Res Notes.* 2009;69:1–9.
9. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid [Internet].* 2016;26(4):580–90. A
10. Carpena Lucas PJ, Calvo Rigual F, Pons Fernández N, Rey R, Gallur JS, Fernández RC. Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo . 2015;4–11.

11. Vissenberg R, Van den Boogaard E, Van Wely M, Van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):360–73.
12. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):884–904.
13. Evers AS. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(MAR):1–8.
14. Pinto M, Soares P, Ribatti D. Thyroid hormone as a regulator of tumor induced angiogenesis. *Cancer Lett*. 2011;301(2):119–26.
15. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587–91.
16. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543–65.
17. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Van Der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):765–70.
18. IAEST IA de E. Padrón municipal de habitantes 2005-2015. 2015.
19. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1699–707.
20. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr [Internet]*. 2007;10(12A):1606–11. 21. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77(906):217–20.

22. Lluís Vila IV, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevila B, et al. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1).
23. Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Análisis coste-efectividad del cribado universal de la enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas en España. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. 2015;62(7):322–30.
24. Reind S, Middleton P, Cossich M, Crowther C, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013. 2013;(5):1–37.
25. Lazarus J, Bestwick J, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med*. 2014;981–92.
26. Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. Thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2007;110(2):369–77.
27. Aller Granda J, Rabal Artal A. Valores de referencia de tirotrópina en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. SEEN; 2012;60(7):405–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.02.002>
28. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González M del C, Martín García E, Marínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotrópina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol y Nutr*. 2010;57(7):290–5.
29. Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. SEEN; 2013;60(10):549–54.
30. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, De Castro A, Legaz G, et al. Reference Values for Thyroid Function Tests in Pregnant Women Living in Catalonia , Spain. *Thyroid*. 2010;20(2).
31. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Neurología [Internet]*. SEEN; 2011;58(2):62–7.

32. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Ramírez-García O, Serra-Majem L. Calidad nutricional de la dieta en gestantes sanas de Canarias. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(16):615–21.
33. Pombar-Pérez M, Penín-Álvarez M, Vélez-Castillo M, Trigo-Barros C, Álvarez-García E, Rodríguez-Ferro R. Impacto de la aplicación de los criterios de la asociación americana de tiroides en el diagnóstico de hipotiroidismo en gestantes de Vigo, España. *Rev Peru Med Exp y salud pública*. 2013;30(8):428–31.
34. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(8):344–9.
35. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48(6):1135–41.
36. Moreno JM, Gómez Fernández J, Olmedo Requena R, Jiménez Moleón JJ. Dieta mediterránea y diabetes gestacional. *Nutr Clínica en Med*. 2016;10(1):54–67.
37. Gong L-L, Liu H, Liu L-H. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. Elsevier Taiwan LLC; 2016;55(2):171–5.
38. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85–92.
39. Sheila SA. Iodine deficiency in pregnancy: The effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients*. 2011;3(2):265–73.
40. Chen LM, Zhang Q, Si GX, Chen QS, Ye E ling, Yu LC, et al. Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women. *Endocrine*. 2015;48(3):924–8.
41. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.
42. Segura-domínguez Z, Hurtado-hernández A. Tiroiditis posparto. Revisión. *Semer - Med Fam*. 2013;39(5):272–8.

8. ANEXOS

8.1. Anexo I. Definiciones.

- Parto pretérmino: parto antes de la semana 37 de gestación.
- Parto a término: parto entre la semana 37 y la 42 de gestación.
- Parto postérmino: parto posterior a la semana 42 de gestación.
- Bajo peso al nacimiento: recién nacido con peso menor a 2500 g.
- Normopeso al nacimiento: recién nacido con peso entre 2500 y 4000 g.
- Macrosoma al nacimiento: recién nacido con peso mayor a 4000 g.

8.2. Anexo II. Tablas.

Tabla 8.2.1. Características maternas.

ANTECEDENTES MATERNOS	CLASIFICACIÓN	% / N
IMC	Sobrepeso/Obesidad	37 % (30)
	Normopeso	60,5% (49)
	Peso insuficiente	2,5% (2)
Estilo de vida	Ejercicio/semana (< 1 hora)	60% (21)
	Consumo de alcohol	4,7 % (3)
	Hábito tabáquico	23% (17)
Alimentación	Yogur/día (1-2)	75% (48)
	Queso/semana (30-60 g.)	60,8% (31)
	Leche/día (200-400ml)	62,9% (44)
	Leche/día (< 200 ml)	12,9% (9)
	Carne/semana (> 4 veces)	67,9% (38)
	Pescado/semana (0-1 vez)	50% (34)
	Verdura/semana (> 2 veces)	75% (36)
	Fruta/día (≥ 2 veces)	53,2% (25)
	Frutos secos (ocasional)	46,2% (6)

Resultados expresados como: % (nº de pacientes).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.2. Comparación de IMC por subgrupos de TSH.

IMC	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	TOTAL	P
Obesidad	9,1% (2)	11,1% (2)	15,4% (4)	0% (0)	16,7% (1)	11,1% (9)	0,967
Sobrepeso	31,8% (7)	27,8% (5)	19,2% (4)	22,2% (2)	33,3% (2)	25,9% (21)	
Normopeso	54,5% (12)	61,1% (11)	61,5% (16)	77,8% (7)	50% (3)	60,5% (49)	
Peso insuficiente	4,5% (1)	0% (0)	3,8% (1)	0% (0)	0% (0)	2,5% (2)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.3. Comparación de TSH por subgrupos con lugar de residencia habitual.

LUGAR DE RESIDENCIA	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	TOTAL	P
Zaragoza	34,2% (13)	50% (15)	50% (18)	63,6% (7)	33,3% (2)	45,5 % (55)	0,695
Utebo	2,6% (1)	16,% (5)	5,6% (2)	0% (0)	16,7 % (1)	7,5% (9)	
Tauste	5,3% (2)	10% (3)	0% (0)	9,1% (1)	16,7 % (1)	5,8% (7)	
Tarazona	2,6% (1)	3,3% (1)	5,6% (2)	9,1% (1)	0% (0)	4,1% (5)	
Ejea	10,5% (4)	0% (0)	11,1% (4)	0% (0)	16,7% (1)	7,4% (9)	
Borja	10,5% (4)	3,3% (1)	5,6% (2)	0% (0)	0% (0)	5,8% (7)	
Alagón	5,3% (2)	3,3% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2,5% (3)	
La Almunia	5,3% (2)	3,3% (1)	2,8% (1)	0% (0)	0% (0)	3,3% (4)	
Otros	23,7% (9)	10% (3)	19,4% (7)	18,2% (2)	16,7% (1)	18,2% (22)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.4. Características de ecografía obstétrica del 3T por subgrupos de TSH.

ECOGRAFÍA 3T	TIPO	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	P
Antropometría	Peso*	2133,50 (424,25)	2222 (344)	2155 (269,25)	2199 (360,25)	2182 (564,25)	0,949
	P. Estándar	50,09 (25,22)	50,26 (23,97)	53,44 (26,39)	48,3 (29,12)	60,83 (24,04)	0,859
	P. biparietal*	84 (5,3)	85 (2)	85 (6,25)	86,5 (3,75)	87,5 (6)	0,468
	P. craneal*	303 (14,5)	308 (23)	301 (12)	303,5 (24,25)	305 (24)	0,510
	P. Abdomen	294,44 (15,39)	294,48 (14,84)	291,21 (14,02)	289,4 (59,65)	297,83 (17,94)	0,838
	Long. Fémur*	65 (4,5)	64 (3)	65,5 (4,5)	64 (3)	64 (6,25)	0,696
Doppler	A. Umbilical	0,92 (0,17)	0,93 (0,17)	0,93 (0,12)	0,95 (0,1)	0,86 (0,11)	0,779
	A.C.M.	2,24 (0,65)	2,03 (0,52)	2,3 (0,5)	2,11 (0,28)	1,86 (1,35)	0,502
	Cociente C/P	2,55 (1)	2,25 (0,74)	2,53 (0,61)	2,15 (0,38)	2,9 (0,4)	0,455

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. P: perímetro. A. Umbilical: arteria umbilical. ACM: arteria cerebral media. Cociente C/P: cociente cerebro/placentario.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.5. Características del parto por subgrupos de TSH.

VARIABLES PARTO	< 3	3-4	4-6	6-8	≥ 8	P
E.G.*	39 (2)	39,5 (1,25)	40 (2)	39 (1)	39 (1,75)	0,526
Peso RN (g.)	3227,71 (455,93)	3298,5 (373,97)	3335 (3373,95)	3505 (473,02)	3176, 67 (473,98)	0,47
p.H.	7,29 (0,05)	7,33 (0,069)	7,29 (0,11)	7,33 (0,04)	7,24 (0,03)	0,55
Apgar (1 min.)*	8,87 (0)	9 (0)	9 (0)	9 (0)	9 (1)	0,419
Peso PP *	71,92 (13,32)	63,93 (6,24)	67,78 (10,59)	68,9 (15,15)	65,25 (7,8)	0,631
Ganancia peso PP	4,43 (5,09)	4,04 (3,47)	4,27 (3,59)	1,2 (4,19)	- 0,1 (4,89)	0,294

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional. RN: recién nacido. PP: postparto.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.6. Características maternas y tratamiento con LT4.

VARIABLES MATERNOS	CLASIFICACIÓN	SIN TTO	LT4	P
Características maternas	Edad (años)	31,46 (6,29)	30,22 (5,81)	0,302
	Peso previo (Kg)	67,65 (13,68)	63,58 (12,13)	0,130
	Talla (m)	1,61 (0,058)	1,61 (0,059)	0,807
	Peso 1ª visita (Kg)	70,89 (14,5)	66,84 (12)	0,143
	IMC (1ª visita)	25,93 (4,36)	24,1 (4,47)	0,119
Antecedentes obstétricos	Gestaciones previas*	1 (2)	1 (1)	0,107
	Abortos previos*	0 (2)	0 (1)	0,798
	Partos previos*	1 (1)	0 (1)	0,286
	Cesárea previa*	0,5 (1)	0 (0)	0,092

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.7. Características ecográficas y tratamiento con LT4.

ECOGRAFÍA 3T	CLASIFICACIÓN	SIN TTO	LT4	P
E.G.		32,5 (1)	33 (1)	0,650
Antropometría	Peso	2205,5 (495,5)	2180 (265)	0,708
	P. Estándar	51,09 (27,41)	51,81 (24,5)	0,893
	P. biparietal*	81,5 (4,8)	85 (5)	0,316
	P. craneal*	296,5 (15,25)	303 (14)	0,670
	P. Abdomen	294,32 (15,74)	292,69 (24,58)	0,722
	Long. Fémur*	65 (8,5)	64 (3)	0,488
Doppler	A. Umbilical	0,94 (0,16)	0,91 (0,13)	0,327
	A.C.M.	2,2 (0,68)	2,17 (0,57)	0,830
	Cociente C-P	2,4 (0,97)	2,5 (0,67)	0,643

Resultados expresados como: media (desviación típica) en variables paramétricas; mediana (rango intercuartílico) en variables no paramétricas *. EG: edad gestacional. P.: perímetro. Long: longitud. A. Umbilical: arteria umbilical. ACM: arteria cerebral media. Cociente C-P: cociente cerebro-placentario.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.8. Antecedentes personales de tiroidopatías y tratamiento con LT4.

A.P. TIROIDES	SIN TTO.	LT4	TOTAL	p
No	100% (30)	82,6% (71)	87,1% (101)	0,305
HT 1º	0% (0)	11,6% (10)	8,6% (10)	
Nodularidad	0% (0)	2,3% (2)	1,7% (2)	
HT gestacional	0% (0)	1,2% (1)	0,9% (1)	
ATAS +	0% (0)	1,2% (1)	0,9% (1)	
HTS	0% (0)	1,2% (19)	0,9% (1)	

Resultados expresados como: % (nº de pacientes). HT: hipotiroidismo. HTS: hipotiroidismo subclínico.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.2.9. Comparación entre Anti-TPO y complicaciones materno-fetales durante la gestación en función de la terapia de remplazo con LT4 o no.

COMPLICACIONES MATERNO-FETALES	ANTI-TPO	NO TTO. (p)	LT4 (p)
Pre-gestacionales	Reproducción asistida	0,666	0,577
Durante gestación	Enfermedades intercurrentes	0,159	0,511
	DG	0,141	0,729
	HTA gestación	0,681	0,320
	Malformaciones fetales	0,440	0,122
	Aborto	0,569	0,712
Parto	APP		0,593
	Parto pretérmino	0,430	0,418
	Complicaciones obstétricas	0,578	0,170
	Apgar ≥ 7 (1 min)	0,065	0,335

DG: diabetes gestacional. APP: amenaza de parto pretérmino.
Fuente: elaboración propia.